

München, 1960.

**Untersuchungen über den Einfluß
verschiedener Wirkstoffe sowie lokaler Maßnahmen
auf Cholesterin-Einlagerungen in das Auge
und andere Organe des Kaninchens**

Hubert Schmich

Aus der Augenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Rohrschneider

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VERSCHIEDENER WIRKSTOFFE
SOWIE LOKALER MASSNAHMEN AUF CHOLESTERIN - EINLAGERUNGEN
IN DAS AUGE UND ANDERE ORGANE DES KANINCHENS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

HUBERT SCHMICH

aus

Bretten

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv. Doz. Dr. med. H. J. K ü c h l e

Korreferent: Prof. Dr. med. W. Rohrschneider

Dekan: Prof. Dr. med. H. S c h w i e g k

Tag der Prüfung: 19. VII. 1960

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
II. ÜBERSICHT ÜBER DAS BISHERIGE EINSCHLÄGIGE SCHRIFTTUM	1
1. Vitamin E	2
2. Schilddrüsensubstanzen	3
3. Heparin	6
4. Folgen der Cholesterinmast	8
5. Verstärkung der Cholesterinablagerungen	9
III. METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN	10
A. Tiermaterial	10
B. Durchführung der Versuche	11
IV. PROTOKOLLAUSZÜGE	16
V. VERSUCHSERGEBNISSE	26
A. Verhalten des Körpergewichts	26
B. Arcus lipoides	27
C. Fundusbefunde	32
D. Makroskopische Aortenbefunde	33
E. Histologische Untersuchungen	34
VI. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	42
VII. ZUSAMMENFASSUNG	47
VIII. LITERATURÜBERSICHT	48

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Im Zusammenhang mit dem Fragenkomplex Hypercholesterinämie und Arteriosklerose war es von Interesse, weitere Untersuchungen darüber anzustellen, ob die in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren als arteriosklerosehemmend bzw. -reduzierend angegebenen Substanzen einen Einfluß auf die Ausbildung der typischen Symptome der Cholesterinatheromatose des Kaninchens haben. Dabei muß man sich allerdings darüber klar sein, daß die Cholesterinatheromatose (besser -steatose) des Kaninchens nicht ohne weiteres mit der Atheromatose des Menschen identifiziert werden kann, weshalb auch Konsequenzen für die Therapie dieser menschlichen Erkrankung nur mit Vorsicht und Zurückhaltung gezogen werden können.

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen war daher festzustellen, in welchen Organen und Gefäßen die durch die Cholesterinmast erzeugten Ablagerungen bevorzugt auftreten. Von besonderem Interesse waren dabei die Einlagerungen in die verschiedenen Gewebe des Auges, deren beschleunigtes Auftreten und deren Intensität durch zusätzliche Maßnahmen am Auge angestrebt wurden. Nach der Erreichung dieses Zieles wurde dann der Frage nachgegangen, ob durch zusätzliche Anwendung bestimmter Wirkstoffe (Vitamin E, Trijodthyronin und Heparin) die erzielten Organveränderungen zu beeinflussen sind.

II. ÜBERSICHT ÜBER DAS BISHERIGE EINSCHLÄGIGE SCHRIFTTUM

Seit ANITSCHKOW 1912 durch Verfütterung von Cholesterin und Sonnenblumenöl bei Kaninchen zeigte, daß die durch Fleisch-, Milch- und Eidotterverfütterung hervorgerufenen atheromatösen Gefäßveränderungen auf dem Gehalt dieser Nahrungsstoffe an Cholesterin beruhten, befaßte sich eine große Zahl weiterer Forscher mit derartigen Fütterungsversuchen. Man glaubte, der Genese der menschlichen Arteriosklerose auf der Spur zu sein. Heute nehmen wir an, daß eine Hypocholesterinämie nicht die Ursache der Arteriosklerose, sondern nur ein Symptom einer übergeordneten Stoffwechselstörung ist (KLEMPIEN); jedoch begünstigt sie als "Serumfaktor" die Ablagerung von Fettstoffen in die Gefäßwände und Organe. So "neigen zweifellos Krankheiten mit hohem Blutcholesterin zu früher und ausgedehnter Atheromatose" (SCHETTLER).

Es ist daher von nicht unerheblichem Interesse, Pharmaka zu finden, die den Serumcholesteringehalt zu senken vermögen. Als in dieser Richtung wirksam werden unter anderem Vitamin E, Schilddrüsenhormon und Heparin angesehen.

1. Vitamin E

Die therapeutische Wirkung von Vitamin E auf eine artifizielle Cholesterin-atheromatose hat als erster DAM untersucht. Er führte 1944 bei Kaninchen und Kücken Versuche mit DL-alpha-Tokophterol-acetat durch, konnte dabei aber keinen Unterschied zu den Kontrolltieren feststellen, die kein Vitamin E erhalten hatten.

BRUGER gab 1945 cholesteringefütterten Kaninchen hohe Dosen Vitamin E parenteral und fand, daß die mit Vitamin E behandelten Tiere im Blut, in der Leber und vor allem in der Aortenwand mehr Cholesterin aufwiesen als die Kontrolltiere.

Erst BAGUENA und seine Mitarbeiter kamen 1951 zu positiven Ergebnissen. Sie führten cholesteringefütterten Kaninchen 4 und 8 mg Vitamin E pro kg Körpergewicht und Tag oral zu und verhinderten damit weitgehend die atheromatösen Gefäßwandschäden, welche bei den Kontrolltieren schwere Grade erreichten.

GIDDINGS und HOLMAN kamen in demselben Jahr anhand ihrer Untersuchungen zu der Ansicht, daß der Atheromatoseausbildung eine in verschiedenen Lipidsubstanzen vorhandene "Toxikomponente" zugrunde liege, deren Wirkung unter anderem auch durch das Vitamin E inaktiviert werde.

MOSES und seine Mitarbeiter beobachteten bei ihren ebenfalls mit Tokophterol behandelten Tieren - ähnlich wie BRUGER - wiederum eher eine geringe Verstärkung der Cholesterinatheromatose der Aorta gegenüber den Tieren der Kontrollgruppe.

BRUGER UND OPPENHEIM (1952) sehen - wohl aufgrund der schon 1945 veröffentlichten Versuche BRUGERS - im Vitamin E ebenfalls eine Substanz, die die Ausbildung der Atheromatose begünstigt.

1953 stellten STAMMLER, PICK und KATZ Versuche mit cholesteringefütterten Hähnchen an, die ebenfalls hohe Dosen Vitamin E erhielten. Auch ihre Ergebnisse waren negativ, sie konnten keinen antiatherosklerotischen Effekt registrieren.

WEITZEL und seine Mitarbeiter untersuchten in den Jahren 1952 bis 56 die Fähigkeit von Vitamin K, A und E, monomolekulare Filme auf wässrigen Oberflächen zu bilden (Grenzflächenaktivität), und leiteten hieraus eine Wirksamkeit dieser Substanzen auf die Gefäßwand ab. Ihre diesbezügliche Ansicht scheint durch die Ergebnisse gleichzeitig durchgeführter Tierversuche eine Stütze zu erhalten. In diesem Zusammenhang interessieren ihre Versuche mit Vitamin E, die allerdings an Hühnern vorgenommen wurden:

Zwei Gruppen alter, atherosklerotischer Hennen bekamen täglich 50 mg Vitamin E 75 Tage lang, bzw. 35 mg über 100 Tage. Bei den Tieren, die 35 mg pro Tag bekommen hatten, war nur im Gesamtfettgehalt der Aorten eine geringgradige Senkung zu verzeichnen, während die mit 50 mg behandelten Tiere sowohl eine makroskopisch sichtbare Verminderung der Atheromatose als auch eine Verminderung des Gesamtfettgehaltes der Aorten um 1/3 gegenüber den Kontrolltieren aufwiesen. Dabei zeigte das Blutserum der teilweise erfolgreich behandelten Tiere höhere Cholesterinwerte als das der nicht mit Vitamin E behandelten Tiere, was sich vielleicht durch ein durch Vitamin E erhöhtes "cholesterolytisches Vermögen" (LOEPER, SCHÖNHOLZER) erklären läßt. Aus all den angeführten Versuchsergebnissen ist zu ersehen, daß hinsichtlich eines etwaigen Einflusses von Vitamin E auf die experimentelle Cholesterinatheromatose die Ansichten bis heute sehr geteilt sind.

Tabelle 1

Vitamin E begünstigt die Cholesterineinlagerung		Vitamin E bleibt ohne Auswirkung auf die Cholesterineinlagerung		Vitamin E hemmt die Cholesterineinlagerung	
BRUGER	1945	DAM	1944	BAGUENA	1951
MOSES	1951	STAMMLER	1953	GIDDINGS	1951
				WEITZEL	1952

2. Schilddrüsensubstanzen

Bereits 1918, als noch viele Forscher damit beschäftigt waren, die Versuchsergebnisse von ANITSCHKOW zu überprüfen, befaßten sich MURATA und KATAOKA mit der Therapie einer artifiziellen Lanolinatheromatose. Durch Zufütterung von Thyreoideasubstanz erreichten sie bei den meisten Tieren ein

völliges Ausbleiben der bei nur mit Lanolin gefütterten Kontrolltieren stark ausgeprägten Veränderungen, bei den übrigen eine merkliche Reduktion derselben.

TURNER verfütterte 1933 an eine Gruppe von Kaninchen Cholesterin + Thyreoidea-substanz, einer zweiten Cholesterin + Thyroxin, Mit Thyroxin erreichte er eine teilweise geringere Ausbildung der atheromatösen Aortenveränderungen, mit der Thyreoideasubstanz ein fast vollständiges Ausbleiben der Cholesterinablagerungen.

Im Jahre 1950 machten GUTMAN und Mitarbeiter eine weitere Beobachtung, die für die atheromatosehemmende Wirkung der Schilddrüsenwirkstoffe zu sprechen schien. Unter ihren Versuchstieren (Kaninchen) erwarben offenbar einige die Fähigkeit, Cholesterin abzubauen, so daß bei ihnen der Blutcholesteringehalt 300 mg% nicht überstieg. Sie entfernten die Schilddrüsen dieser Tiere und sahen, daß daraufhin diese Fähigkeit verloren gegangen war.

BRUGER und OPPENHEIM gaben 1952 eine Zusammenstellung aller Wirkstoffe, die bis zu diesem Zeitpunkt gegen die Cholesterinatheromatose des Kaninchens erprobt worden waren. Zwar scheint ihnen ein großer Teil der damals schon vorhandenen Literatur nicht zugänglich gewesen zu sein, doch bekam die Schilddrüsen-substanz einen Platz unter den eine Atheromatose hemmenden Stoffen.

LIJO PAVIA wendete 1952 Thyroxin gegen die Atherosklerose des Auges an und erreichte damit beim cholesteringefütterten Kaninchen eine Rückbildung kristalliner Cholesterineinlagerungen in der Makulagegend.

1952 kam KATZ nach mehrjähriger Arbeit auf diesem Gebiet zu der Auffassung, daß das Schilddrüsenhormon von allen geprüften Substanzen am stärksten einer Cholesterinatheromatose entgegenwirke und den Blutcholesteringehalt am deutlichsten senke. Er weist ferner daraufhin, daß außerdem neueste Studien gezeigt hätten, daß das Thyreoideahormon den Abbau der Lipide in der Leber beeinflusse.

Wie MARX und Mitarbeiter 1950 berichteten, haben FLEISCHMAN und SHUMAKER erstmalig eine andere Seite dieses Problemkreises beleuchtet. Sie versuchten zu ergründen, auf welchem Wege das Cholesterin bei der Thyreoideabehandlung aus dem Blut eliminiert werde. Zu diesem Zweck fütterten sie Ratten mit "niedriger Cholesterindiät" und Thyroxin. Dabei beobachteten sie einerseits die bekannte Senkung des Serumcholesterins, andererseits aber sahen

sie einen Anstieg des Cholesteringehalts im gesamten Skelett. An den Aorten konnten sie - wie vor und nach ihnen andere Autoren - nur geringgradige Veränderungen und diese nur mikroskopisch erkennen.

BRUGER und FITZ unternahmen 1942 Versuche am Kaninchen, die sie mit thyreotropem Hypophysenhormon behandelten, und kamen zu denselben Ergebnissen.

W. und L. MARX und SHIMODA kamen 1950 bei Experimenten mit Ratten zu weiteren Resultaten auf diesem Gebiet. Sie sahen erstens, daß der Plasma-cholesteringehalt von der Konzentration des zirkulierenden Schilddrüsenhormons abhängig war, und zweitens, daß der Cholesteringehalt der Leber fast überhaupt nicht von der Thyroxinmenge, dagegen aber vom Cholesteringehalt der Diät maßgeblich beeinflusst wurde.

BYERS, FRIEDMAN und ROSENMAN stellten in anschaulicher Weise im Jahre 1952 folgende Ergebnisse von Versuchen mit hyperthyreotischen Ratten zusammen:

1. Niedriger Plasma-Cholesteringehalt,
2. Deutliches Ansteigen der Cholesterinsynthese,
3. Mäßiger Anstieg der intestinalen Ausscheidung von Cholesterin,
4. Merklich kürzer werdende Halbwertszeit des Plasmacholesterins,
5. Ausbleiben des Erscheinens injizierten Cholesterins aus dem Plasma.

Gegensätzliche Befunde zeigten sich bei hypothyreotischen Tieren der gleichen Versuchsreihe.

SCHETTLER faßte 1955 seine Versuche mit folgenden Worten zusammen: "Der Gesamtcholesterinbestand des Körpers wird durch Thyroxin nicht vermindert, sondern vermehrt. Thyroxin vermindert nur die Hypercholesterinämie bei Hypothyreose."

Eine Zusammenstellung in Tabelle 2 vermittelt einen Überblick über die bisherigen Auffassungen über die Wirkung von Schilddrüsensubstanzen auf die Folgen einer Cholesterinmast.

Tabelle 2

Thyreoideahormon begünstigt die Cholesterineinla- gerungen	Thyreoideahormon hat einen lokal un- terschiedlichen Ein- fluß auf die Chole- sterineinlagerungen	Thyreoideahormon hemmt die Chole- sterineinlagerung
	FLEISCHMAN 1950	MURATA 1918
	BYERS 1952	TURNER 1933
	SCHETTLER 1955	GUTMAN 1950
		LIJO PAVIA 1952
		KATZ 1952

3. Heparin

1943 fand HAHN bei einem Hunde eine massive Hyperlipämie, die mit einer stark creme-farbenen Bluttrübung vergesellschaftet war, welche nach einer intravenösen Heparininjektion verschwand. Dieser bemerkenswerte Befund konnte wiederholt reproduziert werden.

In späteren Jahren griffen zahlreiche Autoren diese Beobachtung auf und versuchten, der Natur dieser "Klärwirkung" des Heparins auf die Spur zu kommen.

1950 veröffentlichten ANDERSON und FAWCETT eine Arbeit, in der sie zu dem Ergebnis kommen, daß Heparin rapide die Oberflächenspannung senkt. Sie glaubten daher, das Klärungsphänomen der Entstehung eines oberflächen-aktiven Heparin-Phospholipoids zuschreiben zu können, das sich sofort nach der Injektion bildet.

ZÖLLNER (1952) sieht eine Erklärung für die Heparinwirkung darin, daß dieses die Fettsubstanzen im Blutserum lediglich fein dispergiert.

GRAHAM und seine Mitarbeiter aus dem "GOFMAN-team" kamen 1951 zu folgendem Resultat: Heparin bewirkt beim Menschen und Kaninchen eine Umformung von Lipoproteiden hoher Flotationskonstante in solche niederer

"S_f-Zahlen" (z.B.: Moleküle von S_f100-20 werden umgebaut zu Molekülen von S_f10-20). Diese Beobachtung scheint in Zusammenhang mit der Auffassung von GOFMAN bedeutsam, daß für die Entstehung einer Arteriosklerose ausschließlich die Teilchen mit hohen S_f-Werten verantwortlich sind.

In den Jahren 1955/56 untersuchten MYLIUS und STARK den Erfolg von Heparininjektionen bei Patienten mit einer Hyperlipämie und fanden dabei einen eindeutigen Rückgang der erhöhten β -Fraktion der Lipoproteide bis zum Normalwert.

GRAHAM, LYON, GOFMAN und Mitarbeiter behandelten 1951 cholesterin-gefütterte Kaninchen mit Heparin mit dem Erfolg, daß die Entstehung eines hohen Serumgehaltes an S_f10-50 Molekülen stark verzögert und die Ausbildung der Atheromatose deutlich unterdrückt werden konnte.

BLOCK, MANN und BARKER untersuchten in demselben Jahr die unterschiedliche Klärwirkung des Heparins bei Ernährungshyperlipämien. Sie teilten ihre Versuchspersonen in Atherosklerotiker und Gesunde, Männer und Frauen ein. Nach ihren Ergebnissen war die Klärwirkung auf das Blutserum bei atherosklerotischen Männern am geringsten ausgeprägt.

SEITZ und ZÖLLNER verabfolgten 1955 Kaninchen subcutane Heparindepots und erreichten damit bei vielen Tieren ein völliges Ausbleiben, bei anderen eine wesentlich schwächere Ausbildung der atheromatösen Veränderungen.

LEVER, HERBST und HURLEY berichten, daß es mit Heparin gelänge, bei idiopathischen Hyperlipämien den Serumfettgehalt zu normalisieren, bzw. bei extremen Fällen zu erniedrigen, sowie cutane Xantome mehr oder weniger zur Rückbildung zu bringen.

MYLIUS und STARK (1955) behandelten mehrfach erfolgreich die senile Makuladegeneration mit Heparin. 1958 berichtete STARK über weitere Therapieerfolge auf dem gleichen Gebiet.

Die Rückbildung eines frischen atherosklerotischen Netzhautherdes beschrieben FISCHER und KROETZ (1957). Sie fügten ferner hinzu, daß eine derartige Therapie deshalb weitgehend ungefährlich sei, weil man zur Atherosklerosebehandlung nur sehr geringe Dosen Heparin applizieren müsse, die die Blutgerinnung bei nicht hämophilen Patienten unbeeinflusst lassen.

Wenn über den Mechanismus der Klärwirkung des Heparins auf lipämisches Serum auch noch keine endgültige Klarheit besteht, so kann doch anhand des bisherigen Schrifttums festgestellt werden, daß an einem derartigen Heparineffekt wohl nicht zu zweifeln ist.

Hinsichtlich eines Einflusses von Heparin auf die durch Cholesterinfütterung hervorgerufenen Veränderungen liegen im bisherigen Schrifttum Referate von den in Tabelle 3 angeführten Autoren vor.

Tabelle 3

Heparin begünstigt die Cholesterineinlagerung	Heparin hat keinen Einfluß auf die Cholesterineinlagerung	Heparin hemmt die Cholesterineinlagerung
		GRAHAM 1951
		MYLIUS 1955
		SEITZ 1955
		LEVER 1955
		FISCHER 1957

4. Über die Folgen einer Cholesterinmast beim Versuchstier haben zahlreiche Untersucher Beobachtungen angestellt, von denen die wichtigsten im folgenden kurz Erwähnung finden sollen.

Schon ANITSCHKOW berichtete 1913 über Cholesterineinlagerungen nicht nur in die Intima und die inneren Mediaschichten der Aorta, sondern ebenso in die Leber, Nebenniere, Milz, die Lymphknoten und die anderen blutbildenden Organe. 1925 fand er auch beim Hund - während man bis dahin annahm, daß Carnivoren für die Erzeugung der Cholesterinatheromatose ungeeignet seien - Verfettungen der Leber, der Milz, der Nebennierenrinde, des Knochenmarks, der Lymphknoten und des Mesenteriums. ANITSCHKOW stellte damals zusammenfassend fest: "In all diesen Experimenten stellten die Arterienveränderungen nur eine mögliche Lokalisation der Systemerkrankung dar, die man als Lipoidverfettung der Binde substanz bezeichnen kann." Als weitere Beispiele führte er an: Wandungen von Körperarterien, Herzklappen, Sehnen, einige Augenhüllen und die fibrösen Kapseln einiger Organe.

1916 veröffentlichte VERSE eine Arbeit, in der er die Befunde ANITSCHKOWS an den obengenannten Organen und den großen Arterien bestätigte. Außerdem machte er erstmalig nähere Angaben über entsprechende Befunde am Auge. 1924 brachte er dann eine umfassende Schilderung der "Lipoidosis oculi". Er fand Cholesterin im Epithel der Cornea sowie in der Bowman'schen Membran in Form eines Arcus lipoides, geringe Cholesterineinlagerungen waren jedoch auch in der Conjunktiva, sehr starke im Corpus ciliare nachzuweisen. In den Pigmentzellen der Iris fanden sich nur selten, in den vorderen Irisschichten immer Ablagerungen sudanophiler Substanzen, ebenso in der Sklera und der Chorioidea, vor allem in deren tieferen Abschnitten. Opticus, Glaskörper, Linse und Retina blieben dagegen frei.

ROHRSCHEIDER fand 1925 weiterhin dicke Cholesterinhüllen um Venen, welche die Sklera durchbohren. Die Endothelien dieser Gefäße waren dagegen frei von Fettinfiltrationen.

SALVATI beschrieb 1926 beim cholesteringefütterten Hund atheromatöse Veränderungen in Form von Verdickungen der Gefäßwand, Endothelwucherungen und Blutungen in den Glaskörper.

UCHIYAMA (1930) sah bei mit Cholesterin gefütterten Hühnern Einlagerungen dieser Substanz in der Muskulatur von Iris und Ciliarkörper.

FORNARO berichtete 1952 über Cholesterinablagerungen im perivaskulären Gewebe von Gefäßen des Corpus ciliare hypercholesterinämischer Kaninchen.

LIJO PAVIA fand 1952 beim Kaninchen Cholesterinkristalle in der Makulagegend, die durch Thyroxin therapeutisch beeinflußt werden konnten.

1954 bestätigte DONEGAN in einer größeren Arbeit die von anderen Autoren erhobenen Befunde an Cornea, Sklera, Iris, Corpus ciliare und Aderhaut, betonte aber ausdrücklich, daß die Gefäße dieser Organe bei seinen Untersuchungen stets von atheromatösen Ablagerungen frei gewesen seien.

5. Mit der Frage einer Verstärkung von Cholesterinablagerungen in den Geweben des Auges durch zusätzliche Maßnahmen am Auge haben sich bisher nur wenige Untersucher befaßt. So gelang es VERSE und ROHRSCHEIDER durch verschiedene Manipulationen am Auge die Ausbildung eines durch Chole-

sterinverfütterung erzeugten Arcus lipoides zu begünstigen. An den Stellen, an denen VERSE Entnahmen von Gewebspartikeln zu histologischen Untersuchungen vorgenommen hatte, waren in der Folge besonders starke Lipoid einlagerungen zu beobachten. ROHRSCHEIDER fand ähnliches im Gefolge einer experimentell erzeugten Staphylokokkenkeratitis. Im Anschluß an Stichverletzung und Ätzung der Hornhaut mit Argentinum nitricum wurde die Arcusbildung zwar auch, aber nicht in einem solchen Maße begünstigt.

KÜCHLE und BIERWIRTH konnten 1958 durch Anwendung von Gefäßmitteln (abwechselndes Einbringen von 1-Glaukosan und Priscol in den Bindehautsack) und durch wiederholte Punktion der vorderen Augenkammer die Ausbildung des Arcus lipoides nicht beeinflussen, während im Anschluß an eine Entzündung der vorderen Augenabschnitte (experimentelle Uveitis durch Injektion von Pferdeserum in den Glaskörper) mit großer Regelmäßigkeit eine verstärkte Ausprägung der Cholesterinablagerungen am Hornhautrande erzielt werden konnte.

III. METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

A. Tiermaterial

Die eigenen Untersuchungen wurden an 20 Kaninchen durchgeführt. Drei Wochen vor Beginn der Fütterung wurden je 4 Tiere aus 5 Würfen so verteilt, daß in jeder der 4 gebildeten Versuchsgruppen ein Tier aus jedem Wurf war. Durch diese Maßnahme sollten die einzelnen Gruppen einander völlig gleich werden, so daß individuelle Unterschiede in den Folgen der Cholesterinmast nicht zu Fehlbeurteilungen der etwaigen Wirkung der Prüfsubstanzen führen konnten.

Bei Versuchsbeginn (Anfang Dezember 1957) waren alle Tiere 5-6 Monate alt. Einzelheiten über Zusammensetzung und Eigenheiten des verwandten Tiermaterials gibt die folgende Zusammenstellung wieder.

1. Gruppe K (nur mit Cholesterin gefütterte Kontrolltiere)

Tier-Nr.	geb.	Farbe des Felles	Geschlecht	Wurf
21	22.6.57	schwarz	männlich	I
22	2.6.57	gr.-br.	weiblich	II
23	22.6.57	gr.-br.	weiblich	III
24	16.7.57	weiß	weiblich	IV
25	16.7.57	gr.-br.	weiblich	V

2. Gruppe E (Cholesterin + Vitamin E)

Tier-Nr.	geb.	Farbe des Felles	Geschlecht	Wurf
31	22.6.57	gr. -br.	weiblich	I
32	2.6.57	gr. -br.	weiblich	II
33	22.6.57	gr. -br.	männlich	III
34	16.7.57	weiß	männlich	IV
35	16.7.57	schwarz	weiblich	V

3. Gruppe T (Cholesterin + Trijodthyronin)

36	22.6.57	gr. -br.	weiblich	I
37	2.6.57	gr. -br.	weiblich	II
38	22.6.57	gr. -br.	männlich	III
39	16.7.57	weiß	weiblich	IV
40	16.7.57	gr. -br.	weiblich	V

4. Gruppe H (Cholesterin + Heparin)

41	22.6.57	grau	männlich	I
42	2.6.57	braun	weiblich	II
43	22.6.57	gr. -br.	weiblich	III
44	16.7.57	weiß	männlich	IV
45	16.7.57	gr. -br.	weiblich	V

B. Durchführung der Versuche

1. Fütterung und zusätzliche therapeutische Maßnahmen

Sämtliche 20 Tiere erhielten täglich mit der Schlundsonde 1 g Cholesterin in 2,0 ccm Olivenöl. In jeder Woche wurden 6 Fütterungen dieser Art (montags bis samstags) vorgenommen; der Gesamtzeitraum der Cholesterinmast betrug 11 - 12 Wochen.

Olivenöl wurde deshalb als Lösungsmittel hinzugefügt, weil es die Resorption des Cholesterins fördert und somit einen besonders hohen Serum-Cholesterin-Gehalt herbeiführt.

Die sonst bei Kaninchen übliche Fütterung (Hafer und Rüben) wurde während der Versuche unverändert beibehalten.

Die Tiere der Gruppe E bekamen zu ihrer Cholesterin-Öl-Dosis pro Tier und Tag 20 mg Vitamin E; der Wirkstoff wurde dem Fütterungsgemisch in Tropfenform zugesetzt. Die Kaninchen der Gruppe T erhielten täglich 10 μ g Lijodthyronin, (zerriebene Tabletten, dem Cholesterinölgemisch zugesetzt). In der Gruppe H wurden jedem Tier täglich 10 mg Heparin biochemicum als Depot unter die Rückenhaut injiziert. Die Gruppe K erhielt nur das Cholesterinölgemisch; sie diente als Kontrollgruppe.

2. Die Dauer der Fütterung und damit die den einzelnen Tieren insgesamt zugeführten Cholesterinmengen waren von Fall zu Fall etwas unterschiedlich. Dies hing damit zusammen, daß bei den einzelnen Tieren die Fütterung gelegentlich wegen Diarrhöen oder wegen Schwierigkeiten beim Einführen der Sonde unterbrochen wurde und damit, daß die Tiere an verschiedenen Tagen getötet, aber bis zu diesem Zeitpunkt mit Cholesterin gefüttert wurden. Die anschließende Tabelle gibt Aufschluß über die Dauer der Fütterungsperiode, die insgesamt verabfolgten Cholesterinmengen und die Gesamtdosis der gleichzeitig verabreichten Substanzen.

Tabelle 4 a

Gruppe	Tier-Nr.	Dauer der Fütterungsperiode in Tagen	Insgesamt verabfolgte Chol.-menge in g	Zusätzlich verabreichte Wirkstoffmengen
K	21	77	64	-
	22	79	66	-
	23	84	70	-
	24	79	66	-
	25	77	63	-
E	31 ⁺	7	6	Vitamin E in g 0,12
	32	84	70	1,40
	33	86	71	1,42
	34	63	50	1,00
	35	77	62	1,24

+) während des Versuchs vorzeitig gestorben

Tabelle 4 b

Gruppe	Tier-Nr.	Dauer der Fütterungsperiode in Tagen	Insges. verabfolgte Chol. menge in g	Zusätzlich verabreichte Wirkstoffmengen
T	36	57	45	Trijodthyronin 415 in γ 65 625 665 605
	37 ⁺	12	10	
	38	79	66	
	39	84	70	
	40	77	64	
H	41	79	63	Heparin in mg 640 650 670 620 620
	42	83	64	
	43	84	67	
	44	77	61	
	45	79	59	

+) während des Versuchs vorzeitig gestorben

3. Zusätzliche Maßnahmen zur Verstärkung der Cholesterinablagerungen in den Augengeweben.

a) Experimentelle Serumuveitis

In Anlehnung an die diesbezüglich erfolgreichen Versuche von BIERWIRTH wurde bei 3 Tieren jeder Gruppe durch wiederholte Injektion von sterilem Pferdeserum an einem Auge eine Uveitis erzeugt und unterhalten, während das andere, unbehandelte Auge als Kontrolle diente.

Die erste Seruminjektion in den Glaskörper wurde zu Beginn des Fütterungsversuchs vorgenommen. Dabei wurde folgende Methodik angewandt:

Lokale Anästhesie der Conjunctiva mit Ophthocain-Tropfen, Entnahme von 0,2 ccm Kammerwasser mit Tuberkulinspritze und feinsten Kanüle durch einen schrägen, vom Cornealrand pupillarwärts gerichteten Einstich in die vordere Augenkammer. Injektion derselben Menge sterilen Pferdeserums (Equiserin "Behring") in den Glaskörper, wobei die Einstichstelle durch die Conjunctiva

und Sklera hier bei 12 Uhr in einem Abstand von 6 mm vom Limbus gewählt wurde. Die Entnahme von Kammerwasser wurde vorausgeschickt, um zu verhindern, daß infolge einer Erhöhung des intraocularen Druckes durch die Injektion ein unkontrollierbar großer Teil des injizierten Serums wieder durch den Stichkanal in die Bindehaut abfloß. Spätestens einen Monat nach der ersten Seruminjektion in den Glaskörper war die Uveitis regelmäßig abgeklungen. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte eine Reinjektion von 4,0 ccm Pferdeserum in die Ohrvene. Der anschließende anaphylaktische Schock war nicht sehr stark. Die Tiere waren nur wenige Minuten apathisch und mehr oder weniger dyspnoisch, Krämpfe traten nicht auf. 1 - 2 Stunden nach der Reinjektion konnte ein Aufblackern der Uveitis beobachtet werden.

Nach weiteren 4 Wochen erhielten die Tiere die 2. intravenöse Reinjektion von Pferdeserum. Die Dosis betrug diesmal nur 0,2 ccm. Die Reaktion war nur schwach, nur bei einem Teil der Tiere kam es am vorbehandelten Auge zu einem Uveitisrezidiv.

b) Intravitreale Injektionen von 1 - Glaukosan

Bei den übrigen Tieren (je 2 jeder Gruppe) wurde an einem Auge versucht, durch Alteration der Opticus- und Aderhautgefäße mit 1 - Glaukosan ausgeprägtere Cholesterineinlagerungen in die Wand der kleinen Gefäße zu erzielen. Das jeweils andere Auge, welches unbehandelt blieb, diente auch hier dem Vergleich (Kontrollauge). Methodik:

Die Tiere erhielten am rechten Auge bei 12 Uhr in 6 mm Limbusabstand zunächst ein Cocain-Adrenalin Depot. Nach etwa 5 Minuten Entnahme von 0,1 ccm Kammerwasser, anschließend Injektion von 0,05 ccm 1 - Glaukosan intravitreal an der zuvor anästhesierten Stelle.

Einen Monat danach erfolgte eine nochmalige Injektion derselben Menge. Diese Maßnahme führte zunächst zu einer starken spastischen Verengung der Opticusgefäße mit Netzhautoedem. Dieser folgte eine reaktive Gefäßerweiterung mit zum Teil ausgedehnten Netzhautblutungen in Papillennähe.

4. Untersuchungen zu Lebzeiten der Tiere

Während der Versuchsdauer wurden die Tiere mehrfach gewogen und bei der Nahrungsaufnahme beobachtet, um eventuelle Erkrankungen festzustellen, die bei der Auswertung der Ergebnisse von Bedeutung sein können. Die Untersuchung

der Augen erfolgte ein bis zweimal wöchentlich, wobei mit Hilfe von fokaler Beleuchtung und Spaltlampe das Auftreten des Arcus lipoides corneae und seine weitere Entwicklung genau beobachtet und protokollarisch sowie durch Skizzen festgehalten wurde. Außerdem wurden fortlaufende Untersuchungen mit dem Augenspiegel und Kontrollen des intraocularen Druckes mit dem Schiötz-Tonometer durchgeführt.

Der Cholesteringehalt des Blutserums wurde in der zweiten, siebten und achten, sowie in der zwölften Woche von U. KEMPER nach der Methode von SCHÖNHEIMER und SPERRY bestimmt. Die Auswertung der Ergebnisse in Form einer Dissertation ist in Vorbereitung.

Im Laufe der 12. Versuchswoche wurden die Tiere durch Nackenschlag und Eröffnen der Halsgefäße getötet.

5. Autoptische Untersuchungen

Nach der Obduktion aller 3 Leibeshöhlen wurde die Aorta von den Semilunarklappen bis zum Tripus Halleri entnommen, auf einer feuchten Unterlage sauber präpariert und der Befund (Ausmaß atheromatöser Veränderungen) durch Skizzen festgehalten.

Weiterhin wurden Teile der folgenden Organe zur histologischen Untersuchung entnommen:

Leber	Herzmuskel mit Kranzgefäßen
Milz	Arcus Aortae
Niere	Arteria iliaca
Nebenniere	Hirnstückchen mit Hirngefäßen

Schließlich wurden die Bulbi enucleiert und ebenfalls histologisch untersucht. Die Färbung der histologischen Präparate wurde mit Hämatoxylin-Eosin sowie mit Sudan III bzw. Sudan schwarz vorgenommen.

IV. PROTOKOLLAUSZÜGE

In diesem Abschnitt werden einige Auszüge der Versuchsprotokolle angeführt. Mit der Vorwegnahme dieser Protokolle soll einerseits vermieden werden, daß versuchstechnische Dinge, die vor allem für den methodischen Teil erläuternden Wert besitzen, bei der Besprechung der Ergebnisse angeführt werden müssen; andererseits werden die einzelnen Untersuchungsbefunde, die zum Kapitel Ergebnisse gehören, hier im Zusammenhang angeführt, um die Besprechung der Versuchsergebnisse kurz und leichter übersehbar zu gestalten.

Der Versuchsverlauf und die dabei gemachten Beobachtungen werden an je einem Tier der 4 Gruppen aufgezeigt, wovon bei 2 Tieren ein Auge mit Pferdeserum, bei den beiden anderen mit 1 - Glaukosan behandelt wurde. Das andere Auge blieb jeweils unbehandelt.

Tier Nr. 25 (grau-braun, weiblich, ausschließlich Cholesterinfütterung)

12.11.57 Erste Wägung: 1700 g

30.11.57 Zweite Wägung: 2015 g

3.12.57 a) Augenuntersuchung: Vordere Abschnitte beiderseits o.B., Fundi ebenfalls.

b) Beginn der Fütterung.

10.12.57 a) Wägung: 2125 g

b) Augenbefund unverändert.

c) Nach Cocain-Anästhesie des rechten Auges und Entnahme von 0,1 ccm Kammerwasser intravitreale Injektion von 0,05 ccm 1 - Glaukosan.

1 Minute post injektionem:

Zunehmende Verengung der aus dem Opticus austretenden Arterien bis zu Fadendünne, Venen unverändert, Pupille geringgradig erweitert.

15 Minuten post injektionem:

Arterien noch leicht verengt, Venen atonisch erweitert.

11.12.57 rechts: Stark gemischt gereizt, Pupille noch weit, Iris hyperämisch. Fundus: Venen gestaut, streifige Blutungen, Ödem der Nervenfasern, Arterien eng, Aderhautgefäße unauffällig.

links: o.B.

- 13.12.57 Reizung geht zurück, Pupille maximal weit, Venenstauung läßt nach, sonst Befund unverändert.
links: o.B.
Augeninnendruck palpatorisch: rechts = links
- 17.12.57 rechts: reizfrei, Cornea klar, Iris unauffällig, Pupille weit und starr. Fundus: Arterien eng, Venen ebenfalls, untere Netzhauthälfte grau verfärbt, mit einzelnen weißen Degenerationsherdchen.
- 19.12.57 Wägung: 2195 g
- 21.12.57 rechts: Vordere Abschnitte unverändert, Fundus: Arterienfadendünn, Venen gering verengt, Herde der Retina unverändert, Tension palpatorisch:
rechts etwas niedriger als links.
links: o.B.
- 30.12.57 Wägung: 2320 g
- 28.12.57 rechts: grauweiße Linie am Limbus von 11 Uhr über 12 bis 3 Uhr.
links: ähnlich wie rechts. Fundus: rechts: Arterien etwas verengt, Venen normal, Herde der Retina unverändert, Tension unverändert.
2. 1.58 a) Untersuchung: beiderseits reizfrei, beiderseits gleichstarker Arcus oben, Fundus:
rechts: Venen gering, Arterien deutlich eng, knäueelförmige Anastomose auf der Papille, dichtere Glaskörpertrübung.
b) Druckmessung: rechts und links Tonometerausschlag (7,5 g) : 7
10. 1.58 Wägung: 2480 g
14. 1.58 rechts: schmaler Arcus von 9 über 12 bis 6 Uhr,
links: Arcus von 10 über 12 bis 5 Uhr. Beiderseits reizfrei. Tension palpatorisch: rechts = links. Fundus: unverändert.
21. 1.58 rechts Arcus von 9 über 12 bis 1 Uhr und von 2 über 6 bis 7 Uhr. Bulbus reizfrei, Vorderabschnitte o.B., Fundus: Arterien noch gering verengt, Venen o.B.
links: von 10 über 12 bis 9 Uhr schmaler Arcus am Limbus. Fundus: feine Pigmentverschiebung in der Peripherie.
28. 1.58 Arcus und Fundi beiderseits unverändert.
4. 2.58 a) Wägung: 2570 g
b) beiderseits reizfrei, Arcus unverändert.

Fundus rechts: Arterien sehr eng, am Papillenrand knäuelartige Aneurysmen, grobe Pigmentunregelmäßigkeiten und feine glitzernde Einlagerungen im unteren Umfang, Venen unauffällig, links o.B.

- c) Reinjektion der gleichen Menge 1 - Glaukosan nach demselben Modus wie am 10.12.57.

10 Minuten post injektionem:

Arterien sehr eng, Venen weit.

25 Minuten post injektionem:

Bild unverändert.

70 Minuten post injektionem:

Arterien sehr stark verengt, Venen deutlich erweitert, atonisch.

5. 2.58 rechts: gering gereizt, Bulbus palpatorisch weich, maximale Mydriasis, Pupille lichtstarr, Fundus: Sehnervenkopf deutlich ödematös, prominent, Arterien eng, Venen normal, von der Papille nach oben breite Strangbildung zur Narbe des ersten Einstichs.
11. 2.58 rechts: reizfrei, Pupille etwas über mittelweit, angedeutete Lichtreaktion. Fundus: Arterien stark verengt, Venen unauffällig, unterhalb der Papille massenhaft glitzernde Einlagerungen, die nach unten an Intensität zunehmen. links: ebenfalls ausgedehnte glitzernde Einlagerungen, Arcus unverändert.
19. 2.58 a) rechts: ausgedehnter, fast ringförmiger Arcus, oben sehr breit. Links: schmaler, fast geschlossener Arcus, vordere Abschnitte rechts reizfrei, Pupille mittelweit, schwache Lichtreaktion, Fundus: Arterien deutlich, Venen gering verengt. Links o.B.
- b) Druckmessung, Tonometerwert (7, 5 g): rechts 14, links 11.
- c) Tötung zusammen mit 5 weiteren Tieren, Autopsie und Entnahme der Gewebeproben für die histologische Untersuchung. Präparation der Thorakalaorta und Eunukleation der Bulbi.

Tier Nr. 33 (grau-braun, männlich, Cholesterin + Vitamin E -
Fütterung)

- 12.11.57 Erste Wägung: 2070 g
- 30.11.57 Zweite Wägung: 2140 g
- 3.12.57 a) Augenuntersuchung: Vordere Abschnitte beiderseits o.B.,
Fundi ebenso.
- b) Beginn der Fütterung.
- 10.12.57 a) Wägung: 2210 g
- b) Befunde unverändert.
- c) Nach Cocain-Anästhesie des rechten Auges und Ent-
nahme von 0,1 ccm Kammerwasser, intravitale
Injektion von 0,05 ccm 1 - Glaukosan.
- 1 Minute post injectionem:
Zunehmende Verengerung der Arterien bis zu Fadendünne,
Venen unverändert, Pupille erweitert.
- 10 Minuten post injectionem:
leichte Blutung in den Glaskörper.
- 20 Minuten post injectionem:
Arterien **nach** leicht verengt, Venen atonisch erweitert.
- 11.12.57 rechts: mäßige Injektion, Pupille noch weit,
Iris unauffällig. Fundus: maximale Erweiterung der Venen
mit lachenförmigen Blutungen, die die Nervenfasern teils
verdecken, Arterien eng, ausgedehntes ischämisches Ödem
mit grau-gelblicher Verfärbung fast der ganzen Netzhaut.
links: o.B.
- 13.12.57 rechts: vordere Abschnitte unverändert. Fundus:
Venen noch erweitert (nicht **maximal**), Arterien noch sehr
eng, sonst Fundus unverändert.
- links: o.B., Tension: rechts = links.
- 17.12.57 rechts: reizfrei, Pupille über mittelweit, keine Reaktion
auf Lichteinfall. Fundus: Arterien fadendünn, Venen jetzt
ebenfalls deutlich dünner. Keine Blutungsrest mehr, Pfeffer
und Salz ähnliches Bild des ganzen Fundus.
- links: dasselbe, jedoch schwächer.
- 19.12.57 Wägung: 2305 g
- 21.12.57 rechts: Fundus: Arterien fadendünn, Venen gering verengt,
sonst unverändert.
- links: unverändert. Tension: rechts = links.

- 28.12.57 rechts: vordere Abschnitte reizfrei, o.B. Fundus: unverändert. Tension palpatorisch: rechts = links.
- 30.12.57 Wägung: 2325 g
2. 1.58 a) links: reizfrei, noch kein Arcus.
 rechts: idem. Pupille mittelweit, Lichtreaktion wieder vorhanden. Fundus: Arterien sehr eng, Venen fast normal, größere Pigmentverschiebungen.
 b) Druckmessung (Tonometerausschlag bei 7,5 g):
 rechts und links 7
10. 1.58 Wägung: 2440 g
14. 1.58 beiderseits reizfrei, rechts kein Arcus, links beginnender Arcus bei 1 bis 2 Uhr. Tension palpatorisch: rechts = links.
21. 1.58 rechts: beginnender Arcus bei 2 - 3 Uhr, sonst vordere Abschnitte o.B. Fundus: Bei 12 Uhr peripherer Degenerationsherd, Pigmentverschiebungen und stellenweise feine, glitzernde Einlagerungen.
 links: Arcus fast unverändert, reizfrei. Tension palpatorisch: rechts = links.
28. 1.58 rechts: schmaler Arcus bei 2 bis 3 Uhr,
 links: bei 9 und von 12 bis 3 Uhr. Fundus: feine Pigmentverschiebungen peripher, sonst o.B.
 Fundus rechts: Arterien eng, Venen normal, feine, weißlich glitzernde Einlagerungen in der Retina, Pigmentverschiebungen. Tension palpatorisch: rechts = links.
4. 2.58 a) Wägung: 2624 g
 b) beiderseits reizfrei, Arcus unverändert.
 Fundus rechts: Gefäße unverändert, Pigmentverschiebungen und glitzernde Einlagerungen haben zugenommen. Fundus links: unverändert.
 c) Nach demselben Modus wie am 10.12.57 werden wieder 0,05 ccm 1 - Glaukosan reinjiziert.
- 10 Minuten post injectionem:
rechts Pupille weit, Tension palpatorisch:
etwas erhöht; Einblick etwas verschwommen,
Arterien fadendünn, Venen ebenfalls verengt.
- 20 Minuten post injectionem:
rechts Arterien fadendünn, Venen auch verengt.

70 Minuten post injectionem:

Befund unverändert.

5. 2.58

rechts: mäßig gereizt, Tension palpatorisch:
rechts niedriger als links. Pupille weit und starr. Fundus:
deutliche Erweiterung der Venen, Arterien nahezu
normal, Papille rötlich und etwas prominent (hyperämisch
und ödematös).

11. 2.58

rechts: reizfrei, Pupille etwas über mittelweit,
angedeutete Lichtreaktion. Tension palpatorisch:
rechts niedriger als links. Fundus rechts:
Arterien stark verengt, Venen unauffällig, unter-
halb der Papille massive glitzernde Einlagerungen, die
nach unten an Intensität zunehmen.
links: Fundus zeigt ebenfalls ausgeprägte glitzernde
Einlagerungen.

21. 2.58

Wägung: 2605 g

- b) Druckmessung: Tonometerausschlag links 6 - 7,
rechts 8 - 9 (7,5 g Auflage).
- c) rechts: reizfrei, schmaler Arcus von 9 bis 12 Uhr und
bei 3 Uhr, sonst vordere Abschnitte unauffällig. Fundus:
Arterien sehr, Venen mäßig eng, Papille unscharf,
Umgebung verwaschen, grobe Pigmentunregelmäßigkeiten
in der Peripherie.
links: Arcus wie rechts, sonst unverändert.
- d) Tötung und Sektion wie bei Tier Nr. 25

Tier Nr. 40

(grau-braun, weiblich, Cholesterin + Trijodthyronin -
Fütterung)

12.11.57

Erste Wägung: 1680 g

30.11.57

Zweite Wägung: 1740 g

3.12.57

- a) Untersuchung: beiderseits vordere Abschnitte
o.B., Corneae klar, Fundi o.B.
- b) Beginn der Fütterung.

6.12.57

lokale Anästhesie des rechten Auges mit Ophtocain,
nach 10 Minuten Entnahme von 0,2 ccm Kammerwasser
und intravitreale Injektion von 0,2 ccm Pferdeserum.

9.12.57

Die Tiere dieser Gruppe bekommen wegen starker Erregbar-
keit und teilweiser Gewichtsabnahme vom 9. bis 13.12.57 nur
die halbe Dosis Trijodthyronin.

- 10.12.57 a) Wägung: 1840 g
b) rechts: reizfrei unauffällig. Fundus: Einblick gut, Serumreste im Glaskörper. links: o.B.
Tension palpatorisch: rechts niedriger als links,
- 13.12.57 rechts: gemischt injiziert, Pupille knapp mittelweit, feiner Fibrinstreifen am oberen Pupillensaum.
Fundus unverändert. links: o.B., Tension palpatorisch: rechts niedriger als links.
- 17.12.57 rechts: geringgradige Injektion, Pupille knapp mittelweit, entrundet, Iris hyperämisch, etwas Pupillarexsudat. Fundus: Einblick erschwert.
links: o.B. Tension palpatorisch: rechts niedriger als links.
- 19.12.57 Wägung: 1905 g
- 21.12.57 rechts: abklingender Reizzustand, Iris noch geschwollen, Pupille noch etwas eng, entrundet, etwas Exsudat.
Fundus: kein Einblick wegen Glaskörpertrübung. Links: o.B., Tension palpatorisch: rechts geringer als links.
- 28.12.57 a) rechts: Conjunctiva noch gering gereizt, ringförmiger grauer Arcus, nur bei 12 Uhr unterbrochen, Vorderkammer abgeflacht, Iris gering geschwollen, Pupille ringförmig synechiert, entrundet. links: scharf konturierter Arcus am Limbus. Fundi: beiderseits unverändert. Tension palpatorisch: rechts niedriger als links.
- b) Wägung: 1975 g
2. 1.58 a) Druckmessung: Tonometerausschlag rechts 20, links 7 - 8 (7,5 g Auflage),
b) links: reizfrei, schmaler Arcus im oberen Umfang. rechts: reizfrei, schmaler Arcus im ganzen Umfang, zentral davon unten und nasal eine zweite, graue Trübungslinie, Vorderkammer flach, Iris reizfrei, Miosis, im ganzen Umfang zipfelig synechiert, entrundet, dahinter dichte Trübung. Fundus: kein Einblick mehr.
c) Erste Reinjektion von 4,0 ccm Pferdeserum in die Ohrvene. Das Tier zeigt eine nahezu vollständige Bewegungsunfähigkeit kurz nach der Injektion. Es ist dyspnoisch, bekommt aber keine Krämpfe.

2 Stunden post injectionem: die Iritis flackert deutlich auf: ciliare Injektion, Iris verwaschen, Pupille eng, etwas fibrinöses Exsudat in der Vorderkammer.

d) Druckkontrolle (20 Minuten nach der Injektion):
Tonometerausschlag rechts 15, links 8

3. 1.58 links: unverändert, rechts: stark injiziert, zarte hauchige Hornhauttrübung, Irisstruktur verwaschen, sonst Befund unverändert.
7. 1.58 rechts: fast wieder reizfrei, Iris verwaschen, der zweite, zentraler gelegene Arcus ist nun auch fast ringförmig.
10. 1.58 Wägung: 1885 g
14. 1.58 rechts: ringförmiger, doppelter Arcus, der zentraler gelegene ist stärker und breiter als der am Limbus. Iris verwaschen, Pupille eng, Cataracta complicata, Iris mit der Linsenvorderfläche synechiert.
links: ringförmig breiter Arcus, geringe Reizung.
Tension palpatorisch: rechts niedriger als links.
21. 1.58 rechts: unveränderter Zustand, kein Einblick zum Fundus. links: unverändert. Fundus: o.B.
Tension palpatorisch: rechts niedriger als links.
28. 1.58 a) rechts: Zustand unverändert, links: breiter werdender Arcus.
b) zweite Reinjektion von Pferdeserum intravenös; diesmal nur 0,2 ccm.
19. 1.58 rechts: deutliche ciliare Injektion, Iris hyperämisch, sonst unverändert.
4. 2.58 a) Wägung: 2045 g
b) links: breiter, ringförmiger Arcus, rechts: Arcus doppelt ausgebildet, ausgeprägter als links.
Tension: rechts matschweich; Pupillen- und Linsenfundus unverändert.
19. 2.58 a) Druckmessung: rechts Tonometerausschlag 20, links 11 bis 12.
b) links: reizfrei, breiter Arcus im ganzen Umfang; rechts: reizfrei, mäßige Phtisis Bulbi, schmaler, äußerer und breiter, innerer Arcus. Kein Einblick zum Fundus.
c) Tötung und Sektion wie bei Tier Nr. 25

- Tier Nr. 41 (grau, männlich, Cholesterinfütterung + Heparin-injektion)
- 12.11.57 Erste Wägung: 2140 g
- 30.11.57 Zweite Wägung: 2100 g
- 3.12.57 a) Untersuchung: vordere Abschnitte beiderseits o.B., Fundi ebenfalls.
b) Beginn der Fütterung.
- 6.12.57 lokale Anästhesie des rechten Auges mit Ophthocain, nach 10 Minuten Entnahme von 0,2 ccm Kammerwasser und intravitreale Injektion von 0,2 ccm Pferdeserum.
- 10.12.57 a) Wägung: 2080 g
b) rechts: noch gering injiziert, sonst vordere Abschnitte unauffällig, Bulbus palpatorisch deutlich weicher als links. Fundus: Serumrest im unteren Umfang. links: o.B.
- 13.12.57 rechts: starke Reizung, Pupille mittelweit, entrundet, mit hinteren Synechien, Fibrinstreifen oben und temporal am Pupillenrand. Einblick erschwert, starke Trübung, vor allem der unteren Hälfte des Glaskörpers.
- 17.12.57 rechts: starke Injektion, hauchige Hornhauttrübung, Iris verwaschen, Pupille eng mit Exsudat. Einblick schlecht. Tension palpatorisch: rechts niedriger als links. links: o.B.
- 21.12.57 rechts: mäßige Reizung, hauchige Hornhauttrübung, schmaler Arcus bei 5 bis 6 Uhr, Iris geschwollen mit Exsudat. links: noch kein Arcus.
- 28.12.57 rechts: fast reizfrei, Cornea leicht trübe, Arcus nur bei 8 und 12 Uhr unterbrochen, bei 5 Uhr besonders dicht. links: schmaler, scharf konturierter, heller Arcus am Limbus, sonst o.B. Fundus rechts: keine Einzelheiten erkennbar. Tension palpatorisch: rechts etwas niedriger als links.
- 30.12.57 Wägung: 2010 g
2. 1.58 a) links: reizfrei, schmaler Arcus oben breiter. rechts: deutlicher schmaler Arcus im ganzen Umfang. Zentral davon bei 5 und 11 Uhr zarter, zweiter Arcus. Vordere Abschnitte reizfrei, Cornea klar, Iris wieder reizfrei, feine hintere Synechien bei 12 Uhr. Fundus: kein Einblick.

- b) Druckwerte: Tonometerausschlag (7, 5 g):
rechts 19 bis 20, links 11
- c) erste Reinjektion von 4,0 ccm Pferdeserum in die
Ohrvene. Danach ist das Tier etwas apathisch
und dyspnoisch, Krämpfe treten nicht auf.

Nach 1 1/2 Stunden deutliches Aufflackern der
Uveitis: ciliare Injektion, Iris unscharf,
leichte, hauchige Hornhauttrübung.

- d) Druckwerte nach 20 Minuten: rechts 13, links 10
links: unverändert. rechts: starke Injektion,
zarte, diffuse Corneatrübung, Iris hyperämisch,
reichlich Pupillarexsudat.

3. 1.58

7. 1.58

10. 1.58

14. 1.58

rechts: fast wieder reizfrei. Arcus beiderseits unverändert.
Wägung: 2030 g

rechts: beide Arcus ringförmig, der zentraler gelegene
ist von 3 bis 6 und von 9 bis 11 Uhr verbreitert. links:
schmaler ringförmiger Arcus, sonst kein Befund.

21. 1.58

Arcus unverändert, vordere Abschnitte beiderseits
reizfrei. Fundus: rechts nicht einsehbar, links o.B.
Tension palpatorisch: rechts = links.

28. 1.58

- a) rechts ganz gering gereizt, schmaler Arcus
am Limbus, zweiter zentraler Arcus hat zungen-
förmige Verbreiterung mit Gefäßen, die bei 9 Uhr
bis ins Parazentrum, bei 3 Uhr bis ins Zentrum
einsprossen. Iris reizfrei. Glaskörpertrübung.
Tension palpatorisch: rechts niedriger als links.
links: schmaler, ringförmiger Arcus, von 9 bis 12 Uhr
stark verbreitert.

- b) zweite Reinjektion von 0,2 ccm Pferdeserum intra-
venös.

29. 1.58

rechts: reizfrei, keine Reaktion.

4. 2.58

- a) Wägung: 2215 g
- b) links: Arcus im ganzen Umfang, nasal oben breiter;
rechts: Arcus unverändert.
kein Einblick.

21. 2.58

- a) Wägung: 2105 g
- b) Druckmessungen: Tonometerausschlag links 7 bis 8,
rechts 12 - 13.

- c) rechts: reizfrei, ausgedehnter Arcus, sowie zentral davon weitere grobe Trübungen, Iris reizfrei, zipfelige Synechien, totale Linsentrübung.
links: ringförmiger Arcus, nasal stark verbreitert.
- d) Tötung und Sektion wie bei Tier Nr. 25.

V. VERSUCHSERGEBNISSE

A. Verhalten des Körpergewichts

Die Gewichtskontrollen zeigten fast regelmäßig ein stetiges Ansteigen des Körpergewichts, da die Tiere bei Versuchsbeginn alle 5 bis 6 Monate alt waren und somit ihre volle Körpergröße noch nicht erreicht hatten. Anstelle einer Übersicht des Ergebnisses sämtlicher Einzelwägungen werden in der folgenden Zusammenstellung nur die Anfangs- und Endgewichte der einzelnen Tiere sowie die jeweilige Gewichtszunahme angeführt.

Gruppe K

Tier-Nr.	Anfangsgewicht	Endgewicht	Differenz
21	2465 gr	2770 gr	+ 365 gr
22	1960	3090	+ 1190
23	2180	2750	+ 570
24	2070	3200	+ 1130
25	1700	2570	+ 870

Nr. 23 war trächtig und warf kurz vor Versuchsende.

Gruppe E

Tier-Nr.	Anfangsgewicht	Endgewicht	Differenz
31	2300 gr	2055 gr	- 300
32	2000	1675	- 330
33	2070	2605	+ 535
34	2170	1945	- 225
35	2345	2990	+ 545

Nr. 31 starb am 7. Tage wegen intrapulmonaler Fütterung.

Nr. 32 magerte aus unersichtlichen Gründen im Laufe der ersten Woche sehr stark ab, erholte sich wieder, aber nie mehr völlig.

Nr. 34 hatte sich um den 30. Tag der Fütterung eine Fußverletzung zugezogen, die zur Sepsis und am 64. Tag zum Tode führte.

Gruppe T

Tier-Nr.	Anfangsgewicht	Endgewicht	Differenz
36	1715 gr	1800 gr	- 85 gr
37	1875	2055	- 180
38	2250	2900	- 650
39	2250	3040	- 790
40	1680	2045	- 365

Nr. 36 bekam via Mittelohr eine schwere Meningitis und mußte am 58. Tag getötet werden.

Nr. 37 starb wegen intrapulmonaler Fütterung am 13. Tag.

Gruppe H

Tier-Nr.	Anfangsgewicht	Endgewicht	Differenz
41	2140 gr	2105 gr	- 35 gr
42	2225	2260	- 35
43	2300	3030	- 730
44	2250	2580	- 330
45	2265	2740	- 475

Nr. 41 und 42 bekamen durch mangelnde Sterilität der Kanülen bei den subcutanen Injektionen Abszesse, die sich im Unterhautbindegewebe über den ganzen Rumpf ausbreiteten.

Die durchschnittliche Gewichtszunahme betrug bei den für die Endauswertung brauchbaren Tieren in 3 Monaten 450 g. Alle Tiere, die während der Versuchsdauer gesund blieben, nahmen also beträchtlich an Gewicht zu, was dafür spricht, daß durch die gewählten Versuchsbedingungen ihr allgemeines Befinden nicht beeinträchtigt wurde und gut war.

B. Arcus lipoides

Die ersten Zeichen eines Arcus lipoides waren meist in der vierten Fütterungswoche zu beobachten, wobei allerdings bezüglich des Auftretens desselben

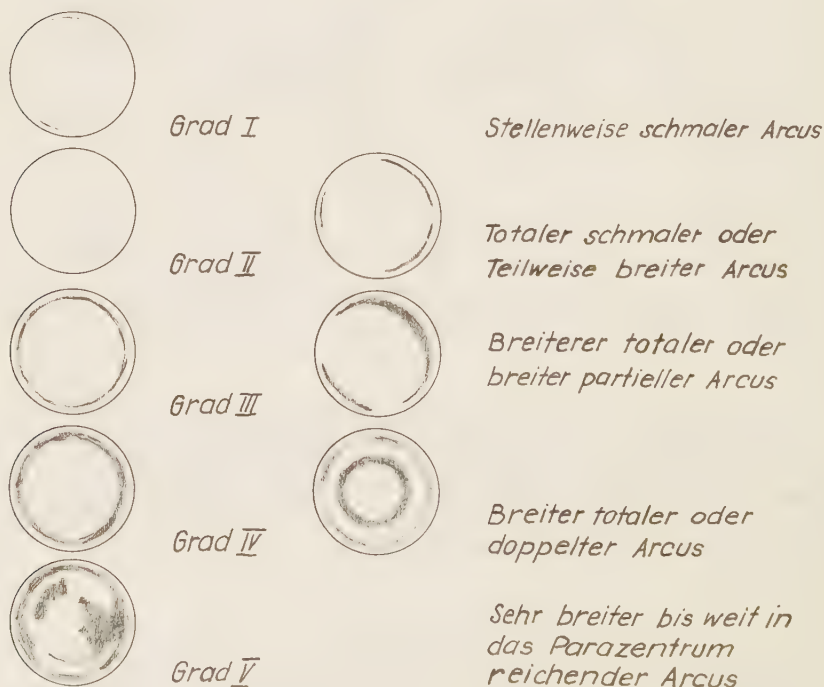
nicht unerhebliche individuelle Unterschiede bestanden.

Als durchschnittlicher Zeitpunkt für das Auftreten des Arcus lipoides kann der Tag angesehen werden, an dem die Hälfte aller Tiere eindeutig Fettinfiltrationen des Hornhautrandes aufwies. Es war dies der 25. Fütterungstag.

Um die beobachteten Hornhautveränderungen möglichst auch quantitativ erfassen zu können, wurde bei jeder Untersuchung der jeweils erhobene makroskopische Befund skizziert. Am Ende der Versuche ließ sich dann ein Schema aufstellen, mit dessen Hilfe fünf verschiedene Grade eines Arcus lipoides unterschieden werden konnten, die den folgenden Übersichten zugrunde liegen.

Die verschiedenen Grade eines Arcus lipoides beim Kaninchen

Abb. 1



Um das Ausmaß der Arcusbildung bei den einzelnen Tieren annähernd quantitativ erfassen und damit möglichst genau vergleichen zu können, wurden für jedes Auge die Zahlen, welche dem 1 mal wöchentlich festgestellten Arcusgrad entsprachen, addiert. Die dadurch erhaltene Summenzahl (in den folgenden Abbildungen als Säule dargestellt) kann dann als Maßzahl für die im Einzelfall erreichte Arcusausbildung angesehen werden, wobei sie sowohl den Grad der Arcusentwicklung, als auch die Dauer seines Bestehens berücksichtigt.

Was nun die Ergebnisse des Vergleiches der jeweiligen Arcusausprägung anbelangt, so ist zunächst festzustellen, daß bei den Augen, an denen zusätzlich eine Serumuveitis hervorgerufen wurde, die Cholesterineinlagerungen am Hornhautrande früher und in wesentlich stärkerem Maße auftraten als am unbehandelten Auge derselben Tiere. Abb. 2 zeigt dieses Verhalten.

Ausprägung der Arcus lipoides am gesunden und am entzündlich veränderten Auge (Serumuveitis)

Abb. 2

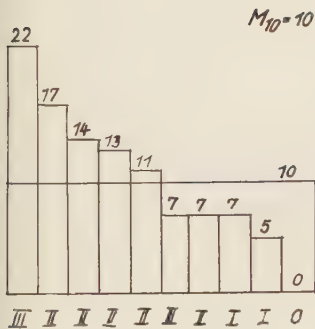


Abb. 2a linke Augen
(unbehandelt)

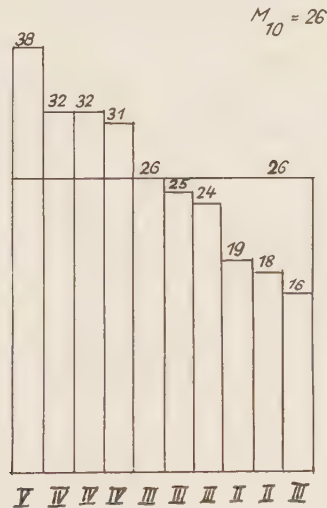


Abb. 2b rechte Augen
derselben Tiere
(Serumuveitis)

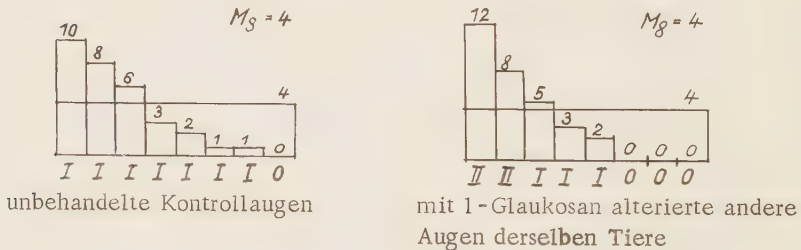
Zu Abb. 2: In der obigen Abbildung entspricht die Höhe der einzelnen Säulen dem jeweils darüberstehenden Zahlenwert, der durch Addition der wöchentlich ermittelten Arcusgrade errechnet wurde. Auf diese Weise wurden der Zeitpunkt des Auftretens, die weitere Entwicklung und der Grad des Arcus lipoides bei Versuchsende berücksichtigt und zahlenmäßig festgelegt. Unter der Grundlinie steht in römischer Ziffer jeweils der Arcusgrad bei Versuchsende. Die mittlere, horizontale Linie gibt das durchschnittliche Ausmaß der Arcusausprägung des jeweiligen Kollektivs wieder.

Die eigenen Beobachtungen bestätigen somit zunächst die Befunde von BIERWIRTH, der es ebenfalls gelang, **durch Erzeugung** einer Entzündung mit vermehrter Durchblutung der vorderen Augenabschnitte das Ausmaß der Cholesterinablagerungen am Hornhautrande erheblich zu vermehren.

Die bei den übrigen Tieren an einem Auge vorgenommene starke Gefäßalteration durch intravitreale Injektion von 1-Glukosan hatte dagegen auf den Umfang der Ausbildung eines Arcus lipoides keinen Einfluß. Dieser erreichte **vielmehr** nur dieselbe Ausprägung wie am unbehandelten anderen Auge. (Abb. 3)

Arcus lipoides an gesunden und durch 1-Glukosan alterierten Augen

Abb. 3

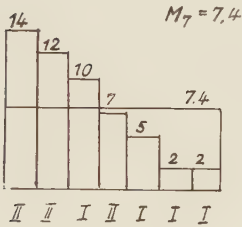


Zu Abb. 3: Die Art der Darstellung ist dieselbe wie bei Abb. 2.

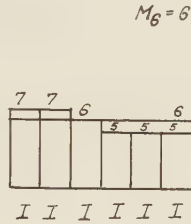
Der Einfluß der zusätzlich verabfolgten Wirkstoffe auf das Ausmaß der Arcusausprägung ist schließlich in Abb. 4 dargestellt (Vergleich der Arcuszahlen von Gruppe K mit Gruppe E, T und H).

Einfluß von Vitamin E, Trijodthyronin und Heparin auf die Ausprägung des Arcus lipoides

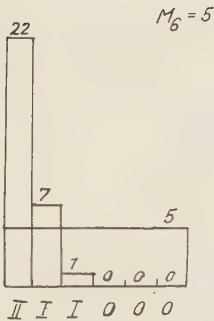
Abb. 4



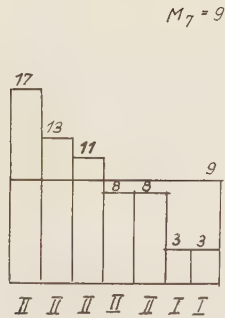
Gruppe K



Gruppe E



Gruppe T



Gruppe H

Zu Abb. 4: Art der Darstellung wie in Abb. 2.

In allen Gruppen fällt zunächst der große individuelle Unterschied der Arcusausbildung bei den einzelnen Tieren auf, der nur zum Teil dadurch mit bedingt ist, daß in allen Versuchsgruppen an einzelnen Augen eine Serumuveitis erzeugt worden war, die - wie oben angezeigt - ja zur verstärkten Arcusausprägung führt. Aus diesem Grunde kann der jeweils vorgenommenen Mittelwertsbildung keine übermäßig große Bedeutung beigemessen werden. Den Ergebnissen der Kontrollgruppe K kommen die der Gruppe H am nächsten. Eine die Ausbildung hemmende Heparinwirkung liegt also wohl sicher nicht vor. In der mit Vitamin E behandelten Gruppe fällt auf, daß eine Cholesterinablagerung am Hornhautrande zwar in keinem Falle ganz ausblieb, jedoch vielfach nicht ein solches Ausmaß wie in den Gruppen K und H erreichte. Vielleicht wird man hieraus eine geringe therapeutische Wirkung des Vitamins E ableiten können. In der Gruppe T ist durchaus bemerkenswert, daß bei drei von sechs Augen ein Arcus lipoides ausblieb, ein Vorkommnis, das bei keinem Tier einer anderen Gruppe beobachtet wurde. Man wird daher wohl nicht fehlgehen, wenn man dem Trijodthyronin - trotz seiner nicht regelmäßigen Wirkung - einen hemmenden Einfluß auf die Ausprägung des Arcus lipoides beim Kaninchen zuspricht.

C. Fundusbefunde

Bei einem kleineren Teil der Tiere fanden sich bei der Untersuchung mit dem Augenspiegel in den letzten Wochen der Fütterungsperiode feine glitzernde Einlagerungen in der Netzhaut, die wohl als Cholesterineinlagerungen anzusehen sind. Dieser Befund war aber relativ selten, so inkonstant und zudem quantitativ so wenig erfaßbar, daß sich hieraus keine verbindlichen Schlüsse auf einen etwaigen Einfluß der einzelnen Prüfsubstanzen auf das Ausmaß der Cholesterinablagerungen in der Netzhaut ableiten lassen. Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang jedoch die Feststellung, daß die Augen, bei denen eine zusätzliche Alteration der tieferen Abschnitte durch intravitreale 1-Glukosaninjektionen vorgenommen worden war, keine eindeutig stärkeren Cholesterinablagerungen in der Netz- und Aderhaut erkennen ließen als die unbehandelten Kontrollaugen derselben Kaninchen. Dies entspricht den bezüglich des Arcus lipoides gefundenen Verhältnissen. Durch eine schwere Gefäßalteration mit 1-Glukosan gelingt es also offenbar nicht, Cholesterineinlagerungen in die Augengewebe zu forcieren.

D. Makroskopische Aortenbefunde

Die eröffneten und präparierten Thorakalaorten zeigten einen individuell recht wechselnden Befall mit atheromatösen Plaques. Daher wurden vier verschiedene Grade der Cholesterineinlagerung unterschieden.

- keine Lipoidablagerung
- + geringgradige, feinfleckige Ablagerungen
- ++ Ablagerungen stärkeren Grades; grobfleckig oder beetartig feinfleckig
- +++ starke, flächenhaft massive Ablagerungen

Die bei den einzelnen Versuchsgruppen erhobenen Aortenbefunde sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Grade der Aortenatheromatose bei den einzelnen Tieren
Tab. 5

Nr.		Nr.		Nr.		Nr.	
21	++	31		36		41	+
22	+++	32	+	37		42	+
23	++	33		38	+	43	+
24	++	34		39	+++	44	+
25	+++	35	+++	40	+	45	+

Gruppe K

Gruppe E

Gruppe T

Gruppe H

Aus der Übersicht in Tabelle 5 geht eindeutig hervor, daß bei den 5 nur mit Cholesterin gefütterten Tieren (Gruppe K) regelmäßig mittelschwere bis schwere atheromatöse Aortenveränderungen nachzuweisen waren. Dagegen zeigten die zusätzlich mit Heparin behandelten Kaninchen regelmäßig nur sehr geringgradige Cholesterinablagerungen in der Wand der Brustaorta. Bei der Einheitlichkeit dieser Befunde wird man trotz der an sich geringen Zahlen von Einzelbeobachtungen wohl den Schluß ziehen dürfen, daß unter dem Einfluß von Heparin atheromatöse Aortenveränderungen nach Cholesterinmast beim Kaninchen weitgehend ausbleiben. Diese Beobachtung deckt sich mit der gleichen Feststellung von MEILER.

Von den Gruppen E und T konnten durch mißliche Umstände nur teilweise die makroskopischen Aortenbefunde erhoben werden, so daß hier wegen der geringen Zahl der Beobachtungen und dem sehr wechselnden atheromatösen Befall innerhalb der einzelnen Gruppen kein verbindlicher Schluß bezüglich einer antiatheromatösen Wirkung dieser beiden Substanzen möglich ist. In dieser Richtung sind also noch weitere Untersuchungen nötig.

E. Histologische Untersuchungen

Die histologische Untersuchung der mit Sudan III und Sudanschwarz gefärbten Gewebsschnitte verschiedener Körperorgane ergab, daß es, wie erwartet, anhand von histologischen Befunden kaum möglich ist, quantitative Unterschiede bezüglich des Ausmaßes von Cholesterinablagerungen zu erfassen, weil man hier in hohem Maße von Zufälligkeiten (Im mikroskopischen Schnitt gerade getroffene Gewebsschicht) abhängig ist und weil der Umfang einer Einlagerung sudanophiler Substanzen sich zahlenmäßig nicht wiedergeben läßt und nur eindrucksmäßig verglichen werden kann. Die im folgenden wiedergegebenen histologischen Befunde sollen daher vor allem zeigen, in welchen Zellen und Geweben vorwiegend Fettablagerungen (durch polarisationsmikroskopische Untersuchung ungefärbter Schnitte als Cholesterin identifiziert) gefunden wurden. Aus jeder Gruppe werden die Protokolle der histologischen Untersuchung der Organe eines Tieres angeführt:

- Tier Nr. 25 (Gruppe K; rechtes Auge 1-Glaukosan intravitreal)
- Tier Nr. 35 (Gruppe E; rechtes Auge Serumuveitis)
- Tier Nr. 40 (Gruppe T; rechtes Auge Serumuveitis)
- Tier Nr. 44 (Gruppe H; rechtes Auge 1-Glaukosan intravitreal)

Tier Nr. 25: Gruppe K; rechtes Auge 1-Glaukosan intravitreal

- a) rechtes Auge, Tangentialschnitt (zur besonderen Darstellung der Aderhaut)

In der Sclera finden sich vor allem in den aderhautnahen Partien deutlich fein-diffuse, stellenweise auch fein- bis mitteltropfige, intra- und interzellulär liegende Fettablagerungen. Ebenso in der Aderhaut, minimal im Pigmentepithel und besonders stark in den Ciliarkörperformfortsätzen, gering

auch in einzelnen Kapillaren des corpus ciliare und in der Wand einer Wirbelvene. Subconjunctival finden sich ebenfalls intra- und interzellulär sowie in kleinen Gefäßen fein- bis mitteltropfige Fettinfiltrationen.

b) linkes Auge, Sagittalschnitt

Fein-diffuse und feintropfige Fetteinlagerungen in den oberflächlichen Schichten der Cornea, im Limbusbereich auch subconjunctival; geringgradig, diffus auch in Sclera und Conjunctiva. Feinverteilte sudanophile Einlagerungen auch im Stroma und den Gefäßendothelien der Iris. Noch wesentlich stärker in und zwischen den Zellen des Ciliarkörpers und den Wänden seiner Gefäße. Außerdem in den aderhautnahen Schichten der Sclera, besonders in der Nähe des corpus ciliare. Geringer in der Aderhaut und deren Gefäßen sowie in einer Wirbelvene.

c) Leber:

Massive, verschieden großtropfige Ablagerungen im Leberparenchym, im Bindegewebe der Glisson'schen Dreiecke sowie mäßig in den Gefäßwänden.

d) Niere:

Dichte, diffuse, fein- bis mitteltropfige Verfettung der Glomerula, dasselbe im Gewebe zwischen den Kapillaren, in den Tubuli und Harnkanälchen. Die Epithelien sind sehr wechselhaft stark verfettet, teilweise scheinen die Lumina mit sudanophiler Substanz ausgegossen zu sein. Die Gefäßwände sind verhältnismäßig gering betroffen.

e) Nebenniere:

Die Fetteinlagerung ist hier so massiv, daß man die Organstruktur kaum noch erkennen kann.

f) Milz:

Die rote Pulpa ist dicht infiltriert mit fein- bis mitteltropfigem Fett. Auch in den Follikeln finden sich feindiffuse Ablagerungen. Besonders stark und dicht ist die Fettinfiltration in den Wänden der Follikelarterien.

g) Aorta:

Diffuse, feintropfige Einlagerungen in der Intima. Atheromatöse Verdickung teilweise bis zu Gefäßwandstärke. Geringfügige Ablagerungen in der Media, etwas stärker wieder in der Adventitia.

h) Arteria iliaca:

Geringe feintropfige Verfettung aller Schichten der Gefäßwand, am geringsten ist die Intima befallen.

i) Herz:

Diffuse, feintropfige Verfettung meist zwischen den Herzmuskelzellen. Gefäßwände teils frei, teils mitteltropfig stark infiltriert.

k) Hirn:

Diffuse fettige Einlagerungen in Form von feinen Kristallnadelbüschen. An einer Stelle massive Blutung in die Gehirnsubstanz. Die Gefäße zeigen sehr verschieden starke Ablagerungen, vor allem aber sind die Endothelien befallen. An einzelnen Stellen finden sich massive Ablagerungen um kleinere Gefäße.

Tier Nr. 35: Gruppe E; rechtes Auge Serumuveitis

a) rechtes Auge, Tangentialschnitt

In der Sclera Fettablagerungen aller Tropfengrößen, besonders stark in den aderhautnahen Abschnitten. In der Chorioidea und im Pigmentepithel wieder schwächer. Im Glaskörper sind rundzellige Infiltrate, die ebenfalls geringgradig mit Fettröpfchen durchsetzt sind. Mäßige Ablagerungen auch in den Gefäßen der Aderhaut und in kleinen Gefäßen der Sclera.

b) linkes Auge, Tangentialschnitt

Diffuse bis zu mitteltropfige Ablagerungen in der tiefen Scleraschichten. Geringgradig auch in Aderhaut und Pigmentepithel. Die Aderhaut ist mit kleinen und großen Rundzellen infiltriert.

c) L e b e r :

Diffuse, starke Fettinfiltrationen, besonders stark um die Zentralvenen, nach der Läppchenperipherie zu deutlich abnehmend.

d) N i e r e :

Stärkere, ziemlich gleichmäßige Ablagerung sudanophiler Substanz im gesamten Nierenparenchym.

e) N e b e n n i e r e :

Sehr starke Ablagerungen in allen Zonen der Rinde, etwas geringer im Markbereich.

f) M i l z :

Geringgradige Ablagerungen in roter und weißer Pulpa. Gefäße höchstens sehr gering, meist gar nicht befallen.

g) A o r t a :

Gleichmäßige Fettinfiltrationen von Media und Adventitia, Intima nur an einzelnen Stellen geringgradig atheromatös verdickt.

h) A r t e r i a i l i a c a :

Geringe, feindiffuse Einlagerungen der Media und etwas stärker der Intima. Nur an einer Stelle ist die Intima deutlich mehr befallen und atheromatös gequollen.

i) H e r z :

Mäßige, fein- bis mitteltropfige Fettinfiltration des muskulären Syncytiums, des Interstitiums und geringgradig auch der Gefäßwände.

k) H i r n :

Feindiffuse Ablagerung, stellenweise bis zu mitteltropfig. Gefäßwände sind nur ausnahmsweise und dann nur geringgradig betroffen.

Epikrise: Im Vergleich zum Kontrolltier Nr. 25 hat man den Eindruck, daß das Ausmaß der Cholesterineinlagerungen im Parenchym der Organe und den Gefäßwänden bei Tier Nr. 35 (Gruppe E) nicht so stark ist.

Tier Nr. 40: Gruppe T; rechtes Auge Serumuveitis

a) rechtes Auge, Meridionalschnitt

Erhebliche Fettablagerungen aller Tropfengrößen in der Sclera von außen zur Aderhaut hin zunehmend. Ebenfalls stark im Ciliarkörper, besonders in seinen Fortsätzen, etwas geringer in der Aderhaut, zum Teil auch in ihren Gefäßen. Netzhaut verdickt, teilweise destruiert und rundzellig infiltriert mit erheblichen Einlagerungen von Fett, das auch bei vielen Makrophagen intrazellulär zu sehen ist. Deutlich ist auch die Intimaverfettung einiger, die Sclera durchsetzender Gefäße. Feine Einlagerungen finden sich bei der Cornea im Epithel und der Bowmannschen Membran. Im Limbusbereich sind sie stärker und reichen tief in die Substantia propria. Auch die Iris und einige im Glaskörper befindliche (zum Teil schon organisierte) entzündliche Exsudationen sind fettig durchsetzt.

b) linkes Auge, Tangentialschnitt

Die Sclera ist fein-, mittel- und grobtropfig befallen besonders in den aderhautnahen Abschnitten. Auch sie durchsetzende Gefäße sind in der Wand atheromatös verändert. Pigmentepithel und Aderhaut sind leicht verfettet, die Chorioidea ist außerdem leicht entzündlich verändert.

c) Leber:

Starke Fettinfiltrationen im gesamten Parenchym besonders in den Zentren der Läppchen.

d) Niere:

Erhebliche feindiffuse Ablagerungen in allen Abschnitten, nur stellenweise etwas gröber dispergiert.

e) Nebenniere:

Ganz massive Verfettung von Rinde und Mark.

f) Milz:

Deutliche, teils diffuse, teils bis zu grobtropfige Einlagerungen in der weißen und roten Pulpa, vereinzelt auch in den Gefäßwänden.

g) **A o r t a :**

In der Media sind die Ablagerungen feindiffus, in der Intima wesentlich gröber und stärker ausgebildet.

h) **A r t e r i a f l i a c a :**

Stellenweise mäßige Fettablagerungen in Intima und Media; Adventitia frei.

i) **H e r z :**

Diffuse, feintropfige Fettablagerungen intra- und interzellulär, sehr geringgradig auch in den Wänden der Coronarien.

k) **H i r n :**

Erhebliche, zum Teil kristalline Lipoidablagerungen in der weißen Hirnsubstanz, minimal auch in den Wänden von Cerebralarterien.

Epikrise: Ähnliche histologische Befunde wie bei Tier Nr. 33 (Gruppe E), im Vergleich zu Tier Nr. 25 (Gruppe K) sind die Cholesterineinlagerungen anscheinend etwas geringer.

Tier Nr. 44: Gruppe H; rechtes Auge 1-Glaukosan intravitreal.

a) **rechtes Auge, Tangentialschnitt**

Massive, feindiffuse bis großtropfige Einlagerungen der inneren Sclerschichten bis zur halben Dicke, stellenweise auch in die Randgebiete reichend. Etwas geringer aber immer noch sehr stark ist die Verfettung des Aderhautgewebes und des Pigmentepithels. Die Netzhaut ist destruiert und weist eine feindiffuse Verfettung auf. Einige Gefäße, die die Sclera durchstoßen, haben eine leicht audanophile Intima; in der Chorioidea finden sich sehr unregelmäßig stark verfettete Arteriolen und Kapillaren.

b) **linkes Auge , Tangentialschnitt**

Massive, fein-, mittel- und großtropfige fettige Einlagerungen in die Sclera, **wor**züglich in den aderhautnahen Abschnitten. Die Aderhaut

selbst ist aufgefasert und ist deshalb schlecht zu beurteilen, jedoch ist auch sie nicht gering betroffen. Auch hier ist die Netzhaut fast völlig destruiert und zeigt in der Nervenfaserschicht feindiffuse Einlagerungen.

c) **L e b e r :**

Mittelschwere bis schwere meist intrazelluläre Verfettung besonders in den Läppchenzentren, zur Peripherie hin abnehmend, aber auch hier noch sehr deutlich. Geringgradige Ablagerung auch im Bindegewebe des Glisson'schen Dreiecks.

d) **N i e r e :**

Diffuse Lipoideinlagerungen aller Tropfengrößen in den Glomerula und den Tubulusepithelien. Die Intima der Gefäße ist ebenfalls geringgradig befallen. Auffallend ist auch in diesem Präparat wieder, daß große Fettansammlungen in den Lumina der Gefäße zu finden sind.

e) **N e b e n n i e r e :**

Sehr starke intrazelluläre Ablagerungen gleichmäßig in Mark und Rinde.

f) **M i l z :**

Fleckförmig verteilt findet man hier sämtliche Grade der Verfettung in roter und weißer Pulpa. Ziemlich stark ist hier auch die Gefäßatheromatose.

g) **A o r t a :**

Vereinzelt geringgradige, feindiffuse Ablagerungen sudanophiler Substanzen in Intima und Media.

h) **A r t e r i a i l i a c a :**

Stellenweise körnige, feindiffuse und zum Teil auch mitteltropfige Einlagerungen der Intima, ganz gering auch in der Media. An einer Stelle wesentlich stärkere Verfettung und leichte Verdickung der Intima.

i) **H e r z :**

Mäßige, verschieden starke, tropfige Einlagerungen in den Zellen des Syncytiums und stellenweise auch im Interstitium. Feindiffuse Ablagerungen

garungen auch in den Wänden der Coronarien.

k) H i r n :

Gehirnpräparat fehlt.

Epikrise: Kein eindeutiger Unterschied gegenüber Tier Nr. 25 (Gruppe K), nur die Aorta ist deutlich weniger befallen.

Bezüglich der Ablagerung sudanophiler Substanzen in das hier besonders interessierende Sehorgan läßt sich zusammenfassend in Übereinstimmung mit VERSE und ROHRSCHEIDER folgendes feststellen:

Die Scleren sind teils intrazellulär, teils auch in der Interzellulärsubstanz, vor allem in den aderhautnahen Partien tropfig verfettet. Ferner finden sich Ablagerungen in den kleinen Gefäßen der aderhautnahen Scleraabschnitte und in die Sclera durchsetzenden etwas größeren Gefäßen. Ebenso subkonjunktival in Bindegewebszellen und der Wand kleiner Blutgefäße.

C o r n e a : Bei geringgradigen Befunden nur in oberflächlichen Schichten oft in Limbusnähe stärkere, sehr tief reichende Einlagerungen. Bei stärkeren Graden Zerstörung der Lamellenstruktur.

Chorioidea : Inter- und intrazelluläre Ablagerungen, aber geringer als in der Sclera; ebenso in den Gefäßwänden der Aderhaut. Auch im Pigmentepithel und besonders stark in Ciliarkörper und Ciliarfortsätzen, wo sie manchmal auch in den Kapillarendothelien vorkommen, sind die Einlagerungen zu finden. Die verschiedenen Schichten der Iris sind - einschließlich ihrer Gefäße - ganz besonders stark befallen.

R e t i n a : Feindiffuse Ablagerung sudanophiler Substanz in Stäbchen und Zapfen sowie in der Nervenfaserschicht meist in Form von Nadelkristallen.

VI. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Durch tägliche Verfütterung von 1 g Cholesterin in 2 ccm Olivenöl mit der Schlundsonde wurde das erste Auftreten von Cholesterineinlagerungen am Auge im frühesten Falle nach 19 Tagen in Form eines beginnenden Arcus lipoides erreicht; am 25. Tag der Fütterung wies bereits die Hälfte aller Tiere Cholesterineinlagerungen am Hornhautrande auf. Hinsichtlich des Zeitpunktes des ersten Auftretens eines Arcus lipoides (dritte bis vierte Fütterungswoche) konnte damit die gleiche Feststellung von ROHRSCHEIDER bestätigt werden. An experimentell entzündlich veränderten Augen (Serumuveitis durch Injektion von 0,2 ccm Pferdeserum in den Glaskörper) trat in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von BIERWIRTH der Arcus lipoides meist früher und in stärkerer Ausprägung auf als am zweiten unbehandelten Auge derselben Tiere. Schon VERSE berichtete über eine Verbreiterung des Arcus lipoides über das gewohnte Maß durch eine spontan aufgetretene Uveitis. Die eigenen Befunde bestätigen somit die Resultate von VERSE, ROHRSCHEIDER und BIERWIRTH, welche über den fördernden Einfluß von Entzündungen auf die Arcusbildung berichten. Diese Tatsache zeigt, daß das Ausmaß des Cholesterinangebots von seiten des Blutes (vermehrte Gewebsdurchblutung bei Entzündungen) einen wesentlichen Anteil beim Zustandekommen von Cholesterinablagerungen vor allem auch in benachbarten bradytrophem Geweben (hier Hornhaut) hat.

Über das Verhalten des Blutcholesterins während der Fütterungsperiode unter verschiedenen Versuchsbedingungen (gleichzeitige Verabfolgung atheromatosehemmender Wirkstoffe) soll gesondert in einer Arbeit von KEMPER berichtet werden.

Schon BIERWIRTH versuchte, durch zusätzliche Anwendung gefäßwirksamer Substanzen (abwechselnde Instillation des gefäßverengenden 1-Glaukosans und des gefäßweiternden Priscols in den Bindehautsack) die Cholesterinablagerung in der Hornhaut zu begünstigen; sie kam dabei zu negativen Ergebnissen. Sie führte dies darauf zurück, daß die von ihr erzielte Gefäßalteration zu geringfügig war, zumal die in Tropfenform am Auge angewandten Gefäßmittel nur flüchtig wirken. In den eigenen Versuchen ließ sich jedoch auch durch zweimalige intravitreale 1-Glaukosan-Injektionen, die zu einer schweren Alteration der Gefäße der tieferen Augenabschnitte und damit des Netzhaut- und Aderhautgewebes führte (Gefäßspasmen, Blutungen, Netzhautödem, später Degenerationsherde), keine vermehrte Ablagerung von Cholesterin in die einzelnen Augengewebe erreichen. Die Ausprägung des Arcus lipoides, der Grad einer histologisch nach-

gewiesenen Einlagerung sudanophiler Substanz in verschiedene Gewebe und Gefäßabschnitte des Auges und der Augenhintergrundsbe fund (nur gelegentliches Auftreten feiner Cholesterinkristalle) waren in den nicht mit Glaukosan alterierten anderen Augen derselben Tiere etwa gleich stark ausgeprägt.

Der von WEITZEL, BAGUENA und GIDDINGS dem Vitamin E zugesprochene antiatherosclerotische Effekt war im Rahmen der eigenen Untersuchungen nicht sehr eindrucksvoll. Die Arcusbildung erreichte in der Gruppe E allerdings in einigen Fällen ein nicht so starkes Ausmaß wie bei den nur mit Cholesterin gefütterten Kaninchen (Gruppe K) und der Eindruck einer weniger starken Ablagerung sudanophiler Substanzen in verschiedene Körpergewebe war zwar vorhanden, ließ sich aber nicht exakt objektivieren. Die Zahl der Aortenbefunde ist in dieser Gruppe leider zu klein, um Schlußfolgerungen zuzulassen. Für eine die Cholesterinablagerung begünstigende Wirkung, wie sie von DAM, BRUGER und MOSES beschrieben wurde, ergaben die eigenen Versuche dagegen keinerlei Anhaltspunkte.

Trijodthyronin hatte trotz seines nicht konstanten Effektes aber offensichtlich eine die Arcusentstehung hemmende Wirkung. Unter seiner Anwendung blieb die Cholesterinablagerung in die Cornea in drei Fällen völlig aus, ein Vor kommen, das in der Gruppe der nur mit Cholesterin gefütterten Tiere in keinem Falle beobachtet werden konnte. Auch hier hatte man den Eindruck, daß die Cholesterineinlagerung in die verschiedenen Organgewebe viel weniger stark war, als bei den Tieren der Gruppe K. Bezüglich der Trijodthyroninwirkung auf die Atheromatose der Aorta gilt das für Vitamin E gesagte. Die eigenen Beobachtungen über einen die Cholesterinablagerung hemmenden Effekt von Trijodthyronin sind mit den oben erwähnten zahlreichen Mitteilungen anderer Untersucher über gleichartige Effekte von Schilddrüsenwirkstoffen gut in Einklang zu bringen.

Heparin hatte auf die Ausbildung eines Arcus lipoides bei den eigenen Untersuchungen keinen Einfluß. Die diesbezüglich in der Gruppe H vorgefundenen Verhältnisse entsprachen weitgehend denen der Gruppe K (siehe Abb. 4). Bei den histologischen Untersuchungen hatte man vielfach den Eindruck, daß die Gefäßwände der verschiedenen Körperorgane in der Gruppe H weniger starke Fetteinlagerungen zeigten als in der Gruppe K, während sich bezüglich der Verfettung des Parenchyms der Organe hier keine sicher verwertbaren Unterschiede ergaben. Eindrucksvoll war jedoch der Heparineffekt auf die Cholesterinablagerungen in die Aorta. Diese zeigten regelmäßig wesentlich geringere atheromatöse Veränderungen als die Aorten nicht mit Heparin behandelte Kaninchen der Gruppe K.

Damit können die entsprechenden Beobachtungen von MEILER weitgehend bestätigt werden.

Wenn man den Terminus "Atherosclerose", wie ihn GRAHAM, GOFMAN und SEITZ gebrauchen, im ursprünglichen Sinne auffaßt, so stimmen die eigenen diesbezüglichen Ergebnisse mit den ihren durchaus überein.

Die folgende Übersicht (Tabelle 6) gibt schematisch die grob zusammengefaßten Untersuchungsergebnisse in kurzer Übersicht wieder.

Die Beeinflußbarkeit (Hemmung) von Cholesterinablagerungen in verschiedenen Körperorganen durch Vitamin E, Trijodthyronin und Heparin bei Cholesterinmast

Tab. 6

	Vitamin E	Trijodthyronin	Heparin
Arcus lipoides	(+)	+	-
Atheromatose der Aorta	?	?	+
Cholesterinablagerungen in Organen	(+)	(+)	(+)

+ = deutliche Wirkung

- = wirkungslos

(+) = fragliche Wirkung

? = nicht zu entscheiden

Zu Tab. 6: In dieser Übersicht fällt auf, daß verschiedene Wirkstoffe offenbar die Cholesterinablagerungen in bestimmten Körperorganen in unterschiedlichem Maße beeinflussen können. So scheint z.B. Trijodthyronin der Entstehung eines Arcus lipoides entgegenwirken zu können, während Heparin in dieser Hinsicht wirkungslos ist, dagegen aber der Entwicklung atheromatöser Aortenveränderungen in erheblichem Umfang vorzubeugen vermag.

Zu den gefundenen histologischen Veränderungen (Einlagerung sudanophiler Substanzen) ist schließlich noch folgendes zu sagen:

Die eigenen Beobachtungen entsprechen weitgehend den Untersuchungsergebnissen von VERSE, der Einlagerungen in allen mesodermalen Anteilen des Auges fand. Auch die Befunde von UCHIYAMA und FORNARO konnten bestätigt werden. Weiterhin fanden sich bei besonders schwer befallenen Augen im eigenen Untersuchungsmaterial fettige Ablagerungen in der Nervenfasern- und Ganglienzellschicht der Netzhaut. DONEGAN fand, wie er ausdrücklich betont, keine Einlagerungen in die Augengefäße, während in den eigenen histologischen Präparaten Wandverfettungen - vor allem der Intima - der Scleral-, Chorioidal- und Wirbelgefäße eindeutig diagnostiziert werden konnten.

Sudanophile Einlagerungen, die zum Teil bis zu massiver Parenchymverfettung gingen, ließen sich im eigenen Material in fast allen untersuchten Geweben finden. Die dabei beobachteten Besonderheiten seien im folgenden zusammengefaßt.

Leber:

Hier waren die Läppchenzentren besonders stark infiltriert, während zur Läppchenperipherie hin die Intensität der Ablagerungen deutlich abnahm. Auch das Bindegewebe der Glisson'schen Dreiecke war erheblich befallen.

Niere:

Schwerste Verfettung der Glomerula, der Epithelien des Tubulusapparates und sehr stark auch oft des Interstitiums.

Nebenniere:

Oft waren alle Zonen der Rinde und das gesamte Mark schwer fettig infiltriert.

Milz:

Gleichmäßig starke Einlagerungen in roter und weißer Pulpa.

Herz:

Meist mäßig starke inter- und intrazelluläre Cholesterinablagerungen in der Muskulatur.

Gehirn:

Die meist kristallinen Einlagerungen fanden sich ganz diffus und höchst selten massiv in der weißen Gehirnssubstanz.

Bezüglich der Fetteinlagerungen in die verschiedenen Abschnitte des Gefäßsystems läßt sich in weitgehender Übereinstimmung mit ähnlichen Beobachtungen anderer Untersucher folgendes herausstellen:

A o r t a :

Die Thorakalaorta (besonders der Arcus aortae) war fast bei allen Tieren atherosclerotisch verändert, was in schweren Fällen bis zu ausgedehnter Zerstörung des elastischen Materials und so zu Aneurysmen führte.

A r t e r i a i l i a c a :

Ebenfalls ausgedehnte Atherosclerose, aber meist geringeren Grades.

H e r z :

Ausgeprägte Verfettung der meisten größeren wie auch der kleineren Äste der Coronararterien.

L e b e r g e f ä ß e :

Geringgradige Fetteinlagerungen in die Gefäße der Glisson'schen Dreiecke, stärkerer Befall der Zentralvenen.

N i e r e :

Gefäßwände meist nicht sehr stark betroffen.

M i l z :

Auffallend starke sudanophile Ablagerungen in den Follikelarterien, übrige Gefäße meist nur geringgradig betroffen.

H i r n g e f ä ß e :

Die Gefäße des Circulus arteriosus sind meist nur geringgradig verfettet. Dabei finden sich - zwar meist nur an wenigen Stellen, dort aber ganz erheblich - sudanophile Einlagerungen in die Intima.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In Cholesterinfütterungsversuchen an zwanzig Kaninchen (täglich 1,0 g Cholesterin in 2 ccm Olivenöl über 11 - 12 Wochen) wurde der Frage nachgegangen, ob das Ausmaß der Ablagerung dieses Stoffes in die Gewebe des Auges und anderer Körperorgane durch gleichzeitige Verabfolgung von Vitamin E, Trijodthyronin und Heparin beeinflusst werden kann. Weiterhin wurde untersucht, ob zusätzliche Maßnahmen am Auge (Serumuveitis durch Injektion von Pferdeserum, Gefäßalterationen durch intravitreale Injektion von 1-Glukosan) den Umfang der Lipoidosis oculi begünstigen. Die fortlaufende Beobachtung der Tiere und die autopsisch erhobenen makroskopischen sowie die histologischen Befunde hatten folgende Ergebnisse:

Bei entzündlichen Veränderungen der vorderen Augenabschnitte erreichte die Verfettung der Augengewebe ein größeres Ausmaß, der Arcus lipoides corneae trat früher auf und ausgeprägter in Erscheinung. Gefäßalterationen der tieferen Augenabschnitte durch 1-Glukosan führten dagegen nicht zu einer vermehrten Cholesterinablagerung in das Sehorgan. Vitamin E hatte nur einen fraglichen und höchstens geringen Einfluß auf den Umfang der Verfettung des Auges und anderer Körperorgane. Durch Trijodthyronin gelang es mehrfach, die Entstehung eines Arcus lipoides corneae, der sonst meist in der vierten Fütterungswoche auftrat und oft bis Versuchsende ein erhebliches Ausmaß erreichte, völlig zu verhindern. Heparin war in dieser Richtung wirkungslos, hemmte jedoch eindrucksvoll die Ausbildung atheromatöser Aortenveränderungen. Umfangreiche histologische Untersuchungen zeigten, daß im Gefolge einer Cholesterinmast beim Kaninchen nicht nur fast alle Augengewebe (allerdings in wechselndem Umfange) sondern auch die Organparenchyme von Leber, Milz, Niere, Nebenniere, Herz und Gehirn sowie alle Gefäßabschnitte (auch hier in unterschiedlichem Ausmaß, vorwiegend in der Intima) eine mehr oder weniger reichliche Einlagerung sudanophiler Substanzen enthielten. Dabei ist es jedoch kaum möglich, quantitative Vergleiche anzustellen, die anhand verschiedener Grade histologisch festgestellter Veränderungen eine exakte Beurteilung eines antiatheromatösen Effektes der untersuchten Wirkstoffe ermöglichen.

VIII. LITERATURÜBERSICHT

- ANDERSON, N.G. und FAWCETT, B.: Proc. Soc. 74, 768 (1950)
- ANITSCHKOW, N.: Beitr. path. Anat. 56, 379 (1913)
 Beitr. path. Anat. 59, 306 (1914)
 Dtsch. med. Wschr. 39, 741 (1913)
 Erg. Inn. Med. 28, 1 (1925)
 Verh. dt. path. Ges. 20, 149 (1925)
- BIERWIRTH, U.: Diss. München 1958
- BLOCK, W.I., MANN und BARKER: Circ. 4, 464 (1951)
- BRUGER, M.: Proc. soc. exp. Biol. Med. 59, 56 (1945)
- BRUGER, M. und OPPENHEIM, E.: Zbl. Opht. 59, 337 (1952)
- BYERS, S.O., FRIEDMAN und ROSENMANN: Metab. 1, 479 (1952)
- DAM, H.: Journ. Nutrit. 27, 193 (1944)
- DONEGAN, I.M.: Zbl. Opht. 63, 129 (1954/55)
- FISCHER, F.W. und KROETZ, C.: Zbl. Opht. 72, 35 (1957/58)
- FORNARO, L.: Zbl. Opht. 59, 256 (1953)
- GIDDINGS, B. und HOLMAN, R.L.: Circ. 4, 464 (1951)
- GOFMAN, I.W. und Mitarb.: Circ. 2, 161 (1950)
 Circ. 4, 464 (1951)
- GRAHAM, D.M., LYON, GOFMAN und Mitarb.: Circ. 4, 465 (1951)
 Circ. 4, 666 (1951)
- GUTMAN, A. und Mitarb.: Zbl. Opht. 53, 6 (1950)
- HAHN, P.F.: Science 98, 19 (1943)
- KATZ, L.N.: Circ. 5, 101 (1952)
- KEMPER, U.: Diss. München (in Vorbereitung)
- KÜCHLE, H.J.: Vortrag Int. Opht. Kongr. Brüssel 1958
- LEVER, W.F., HERBST und HURLEY: Zbl. Opht. 66, 233 (1955/56)
- LÍJO-PAVÍA, J.: Zbl. Opht. 60, 354 (1953)
- MEILER: Diss. München
- MARX, W., MARX, L. und SHIMODA, F.: Proc. soc. exp. Biol.
 Med. 73, 559 (50)
 BRUGER und FITZ, sowie
 FLEISCHMAN und SHUMAKER
- MOSES, C., RHODES und LEVINSON: Angiol. 3, 397 (1952)
- MURATA, M. und KATAOKA: Verh. Jap. path. Ges. 8, 221 (1916)
- MYLIUS, K. und STARK, H.: Zbl. Opht. 66, 163 (1955/56)
- ROHRSCHEIDER, W.: v. Graefe's Arch. 115, 535 (1925)
 Virch. Arch. 156, 139 (1925)

- SALVATI: Zbl. Opht. 17, 648 (1927)
- SCHETTLER, G.: Medizinische (1955) 2, 1249
Medizinische (1955) 36, 1247
Dt. med. Wschr. 79, 917 (1954)
Erg. Inn. Med. N.F. 3, 299 (1952)
Erg. Inn. Med. N. F. 6, 279 (1955)
- SCHÖNHOLZER, G.: Schweiz. med. Wschr. (1944) Jhr. 74, 1, 35
- SEITZ, W. und ZÖLLNER, N.: Medizinische 26, 955 (1955)
- STAMMLER, J., PICK und KATZ: Circ. 8, 455 (1953)
- STARK: Zbl. Opht. 73, 204 (1958)
- TURNER, K.B.: Journ. exp. Med. 58, 115 (1933)
- UCHIYAMA, T.: Zbl. Opht. 24, 133 (1931)
Zbl. Opht. 24, 134 (1931)
- VERSE, M.: Zbl. Opht. 14, 73 (1925)
Münch. med. Wschr. 30 (1916)
Virch. Arch. 250, 252 (1924)
- WEITZEL, G.: Hoppe Seyler's Zbl. 290, 33 (1952)
Hoppe Seyler's Zbl. 303, 15 (1956)
- BAGUENA und Mitarb.
- WEITZEL, G., SCHÖN und GEY: Klin. Wschr. 33, 772 (1955)
Hoppe Seyler's 304, 247 (1956)
- ZÖLLNER, N.: Naturwissensch. 39, 111 (1952)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER danken für die Überlassung der Arbeit.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Priv.-Doz. Dr. H. J. KÜCHLE für die Anweisung des Themas und die Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Herrn Dekan Professor Dr. H. SCHWIEGK danke ich für die Annahme der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 21. August 1935 wurde ich, Hubert Schmich, als Sohn des praktizierenden Arztes Dr. med. Rudolf H. Schmich und seiner Frau Hildegard geb. Steiner geboren.

Von 1941 bis 45 besuchte ich die Volksschule und trat bei Wiederaufnahme des Unterrichts 1946 in das Melanchthon-Realgymnasium in Bretten ein.

Nach der Reifeprüfung 1954 nahm ich an der Ruperto-Carola Universität zu Heidelberg das Medizinstudium auf, bestand nach 5 Semestern das medizinische Vorexamen und wechselte nach Ablauf des ersten klinischen Semesters zur Ludwig - Maximilians - Universität München über.

Dort nahm ich im Herbst 1957 unter Anleitung von Herrn Priv. Doz. Dr.med. H.J. Küchle die Arbeit an einer wissenschaftlichen Dissertation auf, deren Ergebnis heute vorliegt.

Am 3. Juni 1960 bestand ich das Staatsexamen und am 19. Juli erfolgte die feierliche Promotion.

